ゾルトファイ配合注フレックスタッチ

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
図目次 3
表目次 3
略語一覧 4
2.7.1.1 背景及び概観 5
2.7.1.1.1 臨床開発プログラムの概観 5
2.7.1.1.2 製剤開発 6
2.7.1.1.3 バイオアベイラビリティを検討する試験の根拠及び全般的なアプローチ 10
2.7.1.1.4 測定方法 11
2.7.1.1.4.1 IDeg の測定 11
2.7.1.1.4.2 リラグルチドの測定 12
2.7.1.1.4.3 抗体測定 14
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 17
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 18
2.7.1.3.1 IDeg 単剤及びリラグルチド単剤に対する IDegLira のバイオアベイラビリティ（B3 及び B5） 18
2.7.1.3.2 IDegLira の V2 と B5 の生物学的同等性 20
2.7.1.4 付録 25
参考文献 26

2.7.1.4 付録
2.7.1.4.1 バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性試験の叙述
2.7.1.4.2 バイオアベイラビリティに関する薬物動態エンドポイントの一覧
2.7.1.4.3 臨床薬理試験におけるバイオアナリティカルレポート及びバリデーションレポート一覧

図目次

ページ

図 2.7.1.3-1　IDegLira 単回投与後の IDeg 濃度－時間推移（平均値及び標準偏差）－FAS の評価可能なデータ（4026 試験）.....21
図 2.7.1.3-2　IDegLira 単回投与後のリラグルチド濃度－時間推移（平均値及び標準偏差）－FAS の評価可能なデータ（4026 試験）.....23

表目次

ページ

表 2.7.1.1-1　臨床試験で用いた IDegLira の処方.....8
表 2.7.1.1-2　完了した臨床試験で用いた IDegLira の処方.....9
表 2.7.1.1-3　血清中 IDeg 測定に関するバリデーションパラメータの概要（3632 試験、3871 試験、4026 試験、3697 試験及び 4183 試験）.....12
表 2.7.1.1-4　血漿中リラグルチド測定に関するバリデーションパラメータの概要（3632 試験、3871 試験及び 3697 試験）.....13
表 2.7.1.1-5　血漿中リラグルチド測定のバリデーションパラメータの概要（4026 試験及び 4183 試験）.....14
表 2.7.1.3-1　IDeg 及びリラグルチドの AUC 及び C_{max} の比：IDegLira、IDeg 単剤又はリラグルチド単剤.....19
表 2.7.1.3-2　IDegLira 単回投与後の IDeg の薬物動態－統計解析－プライマリーエンドポイント－FAS の評価可能なデータ（4026 試験）.....22
表 2.7.1.3-3　IDegLira 単回投与後のリラグルチドの薬物動態－統計解析－プライマリーエンドポイント－FAS の評価可能なデータ（4026 試験）.....24

略語一覧

AUC	:	area under the curve（曲線下面積）
$AUC_{IDeg,0-tz}$	:	area under the serum IDeg concentration-time curve from 0 to last quantifiable observation up until 120 hours after dosing（投与後 0 時間から投与後 120 時間における定量可能な最終測定点までの血清中 IDeg 濃度－時間曲線下面積）
$AUC_{Lira,0-tz}$	:	area under the plasma liraglutide concentration-time curve from 0 to last quantifiable observation up until 72 hours after dosing（投与後 0 時間から投与後 72 時間における定量可能な最終測定点までの血漿中リラグルチド濃度－時間曲線下面積）
C_{max}	:	maximum concentration（最高血中濃度）
EDTA	:	ethylenediaminetetraacetic acid（エチレンジアミン四酢酸）
ELISA	:	enzyme-linked immunosorbent assay（酵素免疫測定法）
GLP-1	:	glucagon-like-peptide-1（グルカゴン様ペプチド-1）
HI	:	human insulin（ヒトインスリン）
IDeg	:	insulin degludec（インスリン デグルデク）
IDegLira	:	insulin degludec/liraglutide（インスリン デグルデク／リラグルチド）
Lira	:	Liraglutide（リラグルチド）
LLOQ	:	lower limit of quantification（定量下限値）
q.s.	:	quantity required（必要量）
RIA	:	subtraction radioimmuno assay （放射免疫測定）
SD	:	single dose（単回投与）
ULOQ	:	upper limit of quantification（定量上限値）

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 臨床開発プログラムの概観

インスリン デグルデク／リラグルチド（IDegLira）は、持効型 Basal インスリン製剤であるインスリン デグルデクと、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体作動薬であるリラグルチドの配合剤である。IDegLira は、食事・運動療法と合わせて 1 日 1 回皮下投与することにより、2 型糖尿病患者の血糖コントロールの改善を目的としている。

Basal インスリンアナログである IDeg は、1 型及び 2 型糖尿病の治療薬（1 日 1 回皮下投与）として、2012 年の最初の承認（日本）以降、これまでに多くの国々で承認を取得している（販売名：トレシーバ®）。IDeg は、臨床用量での作用持続時間が 42 時間を超えており、平坦かつ安定した薬力学的作用プロファイルを示し、血糖降下作用の日間変動が小さいという特徴を有している。本臨床概要では、トレシーバ®はその有効成分であるインスリン デグルデク（IDeg）の名称で記載する。

内因性のヒト GLP-1 アナログであるリラグルチドは、2009 年の最初の承認以降（日本は 2010 年）、2 型糖尿病患者の治療薬として多くの国々で承認を取得している（販売名：ビクトーザ®）。2 型糖尿病患者の治療におけるリラグルチド（1 日 1 回皮下投与）の承認最高用量は、日本では 0.9 mg、海外は 1.8 mg である。現在、日本ではリラグルチドの最高用量を 1.8 mg とする承認事項一部変更承認申請を行っている。リラグルチドはグルコース濃度依存的にインスリン分泌を促進し、血糖値が高い場合にグルカゴン分泌を抑制する。また、リラグルチドは空腹感を低減し、エネルギー摂取量の低下に関連する作用機序により、体重及び体脂肪を減少させる。本臨床概要では、全般的にビクトーザ®はその有効成分であるリラグルチドの名称で記載する。

IDegLira は、諸外国（欧州及び米国を含む）で 2 型糖尿病の治療薬として承認を取得している。IDegLira は、Basal インスリンと GLP-1 受容体作動薬の持つそれぞれのベネフィットを 1 日 1 回の注射で提供可能な製剤として開発された。2 つの有効成分の作用を併せ持つ IDegLira による治療により、2 型糖尿病患者において、Basal インスリンに比べ低血糖及び体重増加のリスクを抑えながら、空腹時及び食後の血糖コントロールを改善すると期待され、これらのことは、IDegLira のグローバル臨床試験プログラムで確認されている。また、リラグルチド単剤での治療と比較して、IDegLira では用量漸増が緩徐であるため、胃腸障害（一過性）の副作用の発現頻度が低くなると考えられる。

IDegLira はペン型注入器と一体化したプレフィルド製剤として提供される（1 mL あたり IDeg 100 単位とリラグルチド 3.6 mg）。この IDeg とリラグルチドの配合比率は固定であり、IDegLira の用量を増減しても両有効成分の比率は一定となる。IDegLira は IDeg 1 単位／リラグルチド 0.036 mg ずつの投与量調節が可能であり、プレフィルド製剤のペンで、1 回の投与において 1 から 50 の範囲（IDeg：1～50 単位、リラグルチド：0.036～1.8 mg に相当）で設定できる。なお、IDegLira の臨床開発プログラムでは、投与量の単位に「用量ステップ」を用いており、本臨床概要でも IDegLira の投与量の単位は「用量ステップ」と表記する。IDegLira は、最適な血糖コントロールと低血糖リスクのバランスを考慮しな

がら、患者個々の必要性に応じて投与する製剤である。Basal インスリン製剤による治療と同様に、患者の空腹時血糖値に基づく投与量調節を用いて血糖コントロールを最適化する。

IDegLira の臨床開発プログラムは、IDeg 及びリラグルチドの臨床開発プログラムに基づいている。臨床薬理プログラムでの検討で、IDegLira の 2 つの成分のバイオアベイラビリティが各単剤を別々に投与した場合と同様であることが示された。

IDegLira の臨床試験は、プロジェクト番号（NN9068）と固有の 4 桁の番号にて特定する。本臨床概要では、臨床試験は 4 桁の固有の番号「XXXX」を用いて「XXXX 試験」と表記する。

2.7.1.1.2 製剤開発

IDegLira は皮下投与に用いる無色透明な等張液であり、IDeg 及びリラグルチドを含む。

臨床試験では 4 種類の IDegLira の処方が使用された。これらは表 2.7.1.1-1 の表記のとおり識別している。このうち 3 つの処方（B3、B5 及び V2）は、IDeg とリラグルチドの配合比率がいずれも市販用製剤と同じ 100 単位/3.6 mg/mL である。V2 は、米国及び欧州における市販用製剤であり、日本でも本処方を市販用とする予定である。

IDegLira の臨床開発プログラムで用いた 4 種類の IDegLira の処方の概要を表 2.7.1.1-2 に示す。

臨床薬理試験である 3632 試験では B3 を、一部の海外第 3 相試験では B5 を使用した（表 2.7.1.1-2）。B3 と B5 の違いは、[redacted]が異なる〔B3（B3：[redacted]）に比べ B5[redacted]。表 2.7.1.1-1 参照〕のみであり、製剤開発中に、予定している品質保持期限及び使用期限内の製剤の品質を担保するために必要と判断された。この[redacted]の違いは製剤の薬物動態及び臨床特性に影響を与えないと考えられるため、B3 及び B5 は臨床的同等性を有するとみなされる。この見解は、単回投与試験である 3632 試験（B3）、及び第 3 相試験である 3697 試験（B5）に基づく母集団薬物動態解析において、IDegLira の 2 つの成分のバイオアベイラビリティが IDeg 及びリラグルチドそれぞれの単剤と同様であるという結果により支持された。単回投与試験の 3632 試験の結果については 2.7.1.3.1 を、3697 試験の母集団薬物動態解析報告書については Module 5 を参照のこと。

日本で市販を予定している V2〔国内第 3 相試験（4183 試験及び 4184 試験）で使用〕は、使用時の保存条件の向上を目的として開発された。V2 と B5 の組成の違いは、[redacted]及び製剤中の[redacted]のみである（表 2.7.1.1-1）。4026 試験において、B5 と V2 との生物学的同等性が示されている（2.7.1.3.2）。

もう 1 つの処方である A3 は、IDeg と liraglutide の配合比率が他と異なる 100 単位/6.0 mg/mL の製剤であり、1 つの臨床薬理試験（3871 試験）において検討された。A3 の処方及び配合比率は、第 3 相試験（3697 試験及び 3912 試験）の製剤（配合比率 100 単位/3.6 mg/mL）で期待される結果が得られなかった場合に限り、追加的な検討を行うための予備製剤であった。A3 と B3/B5/V2 との違いは、リラグルチド濃度（A3 及び B3/B5/V2 でそれぞれ、6.0 及び 3.6 mg/mL）及び[redacted]（それぞれ

[redacted]及び[redacted]）であった。3871 試験で検討した配合比率の製剤について、それ以後の臨床開発は行わなかった。

表 2.7.1.1-1 臨床試験で用いた IDegLira の処方

	IDegLira (A3)	**IDegLira (B3)**	**IDegLira (B5) (Phase 3)**	**IDegLira (V2) (To-be-marketed)**
Fixed ratio	IDeg/liraglutide 100 units/6.0 mg per mL	IDeg/liraglutide 100 units/3.6 mg per mL	IDeg/liraglutide 100 units/3.6 mg per mL	IDeg/liraglutide 100 units/3.6 mg per mL
Drug substance per mL				
Insulin degludec	100 units, 600 nmol	100 units, 600 nmol	100 units, 600 nmol	100 units, 600 nmol
Liraglutide	6.0 mg, 1600 nmol	3.6 mg, 960 nmol	3.6 mg, 960 nmol	3.6 mg, 960 nmol
Other ingredients per mL				
Phenol	[redacted]	[redacted]	[redacted]	5.70 mg
Glycerol				19.7 mg
Zinc (as zinc acetate)				55.0 µg
Hydrochloric acid	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Sodium hydroxide	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Water for injection	to make 1 mL	to make 1 mL	to make 1 mL	to make 1 mL
pH	[redacted]	[redacted]	[redacted]	8.15

IDegLira: combination of insulin degludec and liraglutide. IDeg: insulin degludec. q.s: quantity required

表 2.7.1.1-2　　完了した臨床試験で用いた IDegLira の処方

Trials	**IDegLira formulation A3** (ratio: IDeg/liraglutide 100 units /6.0 mg per mL)	**IDegLira formulation B3** (ratio: IDeg/liraglutide 100 units /3.6 mg per mL)	**IDegLira formulation B5** (ratio: IDeg/liraglutide 100 units /3.6 mg per mL)	**IDegLira formulation V2** (ratio: IDeg/liraglutide 100 units /3.6 mg per mL)
Clinical pharmacology trials				
NN9068-3632		X		
NN9068-3871	X			
NN9068-4026			X	X
Phase 3 trials				
NN9068-3697			X	
NN9068-3912			X	
NN9068-3851			X	
NN9068-3951			X	
NN9068-3952			X	
NN9068-4119			X	
NN9068-4056				X
NN9068-4183 (Japanese trial)				X
NN9068-4184 (Japanese trial)				X
NN9068-4185				X
NN4098-4229				X

IDegLira: combination of insulin degludec and liraglutide. IDeg: insulin degludec. Lira: liraglutide;

2.7.1.1.3　バイオアベイラビリティを検討する試験の根拠及び全般的なアプローチ

IDegLira 臨床開発プログラムは、IDeg 及びリラグルチドの開発プログラムから得られたデータに基づいて構築されている。IDegLira の薬物動態及び薬力学的作用特性の総合的な検討には、IDegLira の臨床薬理試験のほか、IDeg 及びリラグルチドの臨床薬理データが参照される。このため、IDegLira プログラムの薬物動態に関する目的は、配合剤において IDeg 及びリラグルチドがお互いの薬物動態にどの程度影響を及ぼすか（吸収速度及び吸収量）を評価することであった。このアプローチは米国食品医薬品局（FDA）の要求[1,2]及び欧州医薬品庁（EMA）の配合剤ガイドライン[3]に従ったものであった。加えて、これらのガイドライン[2,3]では信頼区間を用いた比較が推奨されている。そこで、3632 試験は生物学的同等性を示す検出力を有していなかったが、事後（*post hoc*）解析において、IDeg 及びリラグルチドの単剤に対する IDegLira の AUC 及び C_{max} の比、ならびにその 90%信頼区間（生物学的同等性の検討で通常使用される[1,3,4,5]）を算出し、評価した。本臨床概要では信頼区間に基づき結果を提示する（2.7.1.3 参照）。計画された解析の結果は付録 2.7.1.4.2、統計手法の詳細は Module 2.7.2.1 を参照のこと。

信頼区間を用いた結果の解釈にあたっては、IDegLira が、IDeg 又はリラグルチドの単剤や 2 剤併用に直接置き換わるものではないことに留意しなければならない。第 3 相試験で検討されたように、IDegLira は用量調節が必要な製剤であり、低用量で投与を開始し、その後最適な血糖コントロールを得られるよう個々の患者の朝食前血糖値に基づいて用量を調節する。

製剤開発において（2.7.1.1.2 参照）、B5 と V2 の間の生物学的同等性を評価した（B5 及び V2 を用いた試験については表 2.7.1.1-2 参照）。生物学的同等性試験（4026 試験）は、生物学的同等性試験において一般的に受け入れられている規則の原理[1,4,5]に従って設定及び解析した。

すべての試験において、データはノボ ノルディスク社の手順書に従って取り扱い、エンドポイント及び統計解析におけるデータポイント及び／又は被験者の除外に関する決定はすべて、無作為割付けコードの開封及び統計解析の実施前に（すなわち盲検期間中に）行われた。詳細は個々の治験総括報告書を参照のこと。

3871 試験で用いた配合比率の製剤は以後の臨床開発は行わなかったため、本臨床概要において 3871 試験の結果は提示しない。当該試験結果は付録 2.7.1.4.1 及び付録 2.7.1.4.2、ならびに 3871 試験の治験総括報告書（Module 5.3.1.2）を参照のこと。

2.7.1.1.4　　測定方法

2.7.1.1.4.1　　IDeg の測定

IDegLira の臨床開発プログラムの臨床試験では、特異的なサンドイッチ酵素免疫測定法（ELISA）により血清中の IDeg を測定した。IDeg の測定法は IDeg 臨床開発プログラムに関連して過去に詳述されているため、以下に簡略に記載する。

補足抗体として、マイクロタイタープレートにコートしたヒトインスリン（HI）に特異的なマウスモノクローナル抗体（HUI-001）を用い、検出用抗体して、ビオチンで標識した IDeg に特異的なマウスモノクローナル抗体（NN-454-1 F31）を用いた。

ELISA によるヒト血清検体中 IDeg の測定に関してバリデーションを実施した（表 2.7.1.1-3 参照）。バリデーションは、はじめ MDS Pharma Services（モントリオール）で行われた（Module 5.3.1.4、Study AA81207）。その後 MDS Pharma Services の名称が Celerion に変更となり、モントリオールの施設は閉鎖された。そのため、以後の測定法のバリデーションは Celerion（チューリッヒ）において行われた（Module 5.3.1.4、Study ZZ29613、Study AA96132）。

測定法のバリデーション及び検体の分析は現行のガイドライン及び政府の公式文書[6,7,8,9,10,11]に従った方法で実施した。IDeg の Bioanalytical Rreport の一覧を付録 2.7.1.4.3 に示す。IDegLira の各試験の治験総括報告書（Module 5.3.1.2 及び Module 5.3.5.1）の Appendix 16.1.10 も参照のこと。測定法バリデーション報告書は Module 5.3.1.4 を参照のこと。

測定検体中の IDeg 濃度は、分析単位ごとに一連の検量線試料で作成した検量線を用いて算出した。検量線試料は、測定検体と同一のマトリックスで作成した。

また、ノボ ノルディスクにおいて、ELISA を用いた IDeg 濃度測定に対するリラグルチドの干渉を、バリデーション済みの測定法（Module 5.3.1.4、Study 205498）を用いて検討した（Module 5.3.1.4、Study 208117）。

表 2.7.1.1-3　血清中 IDeg 測定に関するバリデーションパラメータの概要（3632 試験、3871 試験、4026 試験、3697 試験及び 4183 試験）

Parameter	Results	Study ID
Range	LLOQ = 20 pM ULOQ = 1000 pM	AA81207 and ZZ29613
Accuracy	Within the limits of 80−120% (75−125% at LLOQ and ULOQ)	AA81207
Dilution linearity	Dilution up to 5000 fold within the limits of 80−120%	ZZ29613
Precision	Within the limits of ≤20% (≤25% at LLOQ and ULOQ)	AA81207 and ZZ29613
Stability	5 cycles of freezing and thawing at -20°C and -80°C	AA81207, CA23220
	139 days at -80°C	AA81207
	763 days at -20°C	AA96132
	379 days at -20°C (IDeg in the presence of liraglutide)	AA96132
	Ambient temperature for up to 165 hours	AA96132
Interference	No interference of liraglutide up to 400.000 pM	208117
Hemolysis	No influence	AA81207

LLOQ: Lower limit of quantification. ULOQ: Upper limit of quantification. IDeg: insulin degludec

2.7.1.1.4.2　リラグルチドの測定

IDegLira の臨床開発プログラムの臨床試験では、特異的な ELISA により血漿中のリラグルチドを測定した。ELISA は、リラグルチド上の異なるエピトープに結合する 2 種類のモノクローナル抗体を用いたサンドイッチ免疫測定法である。捕捉抗体として、マイクロタイタープレートにコートした、リラグルチド分子の N-末端領域に結合するモノクローナル抗体（GLPb-1-7F1）を用いた。また、検出抗体として、ビオチンで標識した、リラグルチド未変化体に特異的な、リラグルチド分子の C-末端領域に結合するモノクローナル抗体（Mab26.1）を用いた。血漿検体の前処理（37˚C で 4 時間）による内因性 GLP-1 の分解により、生体内 GLP-1 との交叉反応は消失した。このような条件下でも、リラグルチドは影響を受けないことが示されている。

IDegLira の臨床試験（3632 試験、3871 試験及び 3697 試験）でのリラグルチドの生物分析及びリラグルチドに特異的な ELISA のバリデーションは、Huntingdon Life Science（英国）で実施された（Module 5.3.1.4、Study 208438、210188 及び 211529）。ELISA はヒトエチレンジアミン四酢酸（EDTA）を加得た血漿検体におけるリラグルチドの分析においても有効であることが明らかになった。本測定法は 2 つの検量線範囲でバリデーションされた（表 2.7.1.1-4 参照）。

4026 試験及び 4183 試験における測定法バリデーションは PharmaNet（米国）〔現 InVentiv Health Clinical Lab Inc,（Princeton NJ、米国）〕で実施された（Module 5.3.1.4、Study 212136）。本測定法は、直線性、精度、真度、検量線の妥当性及び安定性の点から血漿中リラグルチド測定法として妥当であることが確認された（表 2.7.1.1-5 参照）。

リラグルチドに特異的な ELISA 法の詳細なバリデーションの一環として、溶血の影響及び IDeg の干渉の可能性に関するバリデーションが PharmaNet（米国）（現 InVentiv Health Clinical Lab Inc）で実施された（Module 5.3.1.4、Study 212136、表 2.7.1.1-4）。

測定法のバリデーション及び検体の分析は現行のガイドライン及び政府の公式文書[6 7 8 9 10 11]に従った方法で実施した。リラグルチドの Bioanalytical Rreport の一覧を付録 2.7.1.4.3 に示す。IDegLira の各試験の治験総括報告書（Module 5.3.1.2 及び Module 5.3.5.1）の Appenidx 16.1.10 も参照のこと。測定法バリデーション報告書は Module 5.3.1.4 を参照のこと。

表 2.7.1.1-4　血漿中リラグルチド測定に関するバリデーションパラメータの概要（3632 試験、3871 試験及び 3697 試験）

Parameter	Results	Study ID
Original range	LLOQ = 30 pM ULOQ = 4500 pM	208438
Truncated range	LLOQ = 30 pM ULOQ = 2000 pM	211529
Accuracy	Within the limits of 80−120% (75−125% at LLOQ and ULOQ)	208438 and 211529
Dilution linearity	Dilution 1:64 000 within the limits of 80−120%	208438
Precision	Within the limits of ≤20% (≤25% at LLOQ and ULOQ)	208438
Stability	5 cycles of freezing and thawing 7 months at -20°C 7 months at -80°C 23 months at -20°C 21 months at -70°C	208438 210188 211529
Interference	No interference of IDeg up to 15 000 pM	212136
Hemolysis	No influence	212136

LLOQ: Lower limit of quantification. ULOQ: Upper limit of quantification. IDeg: insulin degludec

表 2.7.1.1-5　血漿中リラグルチド測定のバリデーションパラメータの概要（4026 試験及び 4183 試験）

Parameter	Results	Study ID
Analytical range	LLOQ =30.0 pM ULOQ= 4500 pM	212136
Accuracy	Within the limits of 80 - 120% (75-125% at LLOQ)	212136
Dilution linearity	Samples diluted up to 1:116081 within the limits of 80% - 120%	212136
Precision	Within the limits of ≤20% (≤25% at LLOQ)	212136
Stability	4 cycles of freezing and thawing 126 days at -80ºC 731 days at -20ºC 732 days at -20ºC (liraglutide in the presence of IDeg) Ambient temperature for up to24 hours 4ºC for up to 24 hours	212136
Interference	No interference of IDeg for up to 15000 pM	212136
Hemolysis	No influence	212136

LLOQ: Lower limit of quantification; ULOQ: Upper limit of quantification; IDeg: insulin degludec

2.7.1.1.4.3　抗体測定

国内試験である 4183 試験、海外試験である 3697 試験、3912 試験及び 4056 試験、ならびに臨床薬理試験である 3632 試験では、IDeg 及びリラグルチドに対する抗体の産生を検討した。本項では 4183 試験での抗体分析について記載する。

IDeg 抗体の測定

4183 試験では、IDeg 臨床開発プログラムと同様、放射免疫測定（RIA）法を用いて抗 IDeg 抗体の産生をモニタリングした。本測定法について以下に要約する。

本 RIA 法では、^{125}I で標識した IDeg（^{125}I 標識 IDeg）又はヒトインスリン（^{125}I 標識 HI）をトレーサーとして検体と混合し、非標識 IDeg 又は非標識 HI の存在下／非存在下でインキュベートした。一晩インキュベートした後、^{125}I 標識 IDeg 又は ^{125}I 標識 HI と検体抗体の複合体を、ポリエチレングリコールを用いて沈殿させた。沈殿物の放射能を測定し、検体に添加した総放射能（Total:T）に対する抗体と結合した放射能（Bound:B）との割合（%B/T）を算出した。検体を ^{125}I 標識 IDeg と混合し、過剰の非標識 IDeg を加えてインキュベートして測定したもの（シリーズ E）と、検体を ^{125}I 標識 IDeg と混合し、過剰の非標識 HI を加えてインキュベートし測定したもの（シリーズ F）の両シリーズで IDeg 特異抗体を測定した。IDeg 特異抗体量は、この両シリーズの%B/T 値の減算（F-E）により算出した。また、^{125}I 標識 HI と混合した検体に過剰の非標識 HI を加えずにインキュベートする（シリーズ A）又は過剰の非標識 HI を加えてインキュベートして測定したもの（シリーズ B）の両シリーズでヒトインスリン

との交叉抗体を測定した。ヒトインスリン特異抗体量は、この両シリーズの%B/T 値の減算（A-B）より算出した。各検体中の総インスリン抗体量は、IDeg 特異抗体量と交叉抗体量を合計したものである。

本 RIA 法はノボ ノルディスク社でバリデーションを行い、ヒト血清における IDeg 特異抗体及びヒトインスリンとの交叉抗体の測定のために Celerion（スイス）へ移管した（Module 5.3.1.4、Study 960358、206017 及び 208156）。本測定法の感度は約 50 ng/mL であり、同時再現性及び日差再現性のばらつきは 15%未満であった。

薬力学的作用データ（HbA1c）及びインスリン投与量と抗体との相関の検討により、抗体の中和作用の程度を評価した。結果については Module 2.7.3.5.2 を参照のこと。

リラグルチド抗体の測定

4183 試験では、バリデーション済みの抗リラグルチド抗体 RIA 測定法（Module 5.3.1.4、Study 211151）を用いて抗リラグルチド抗体の産生をモニタリングした。本測定法について以下に要約する。

リラグルチドによる干渉を減らすために、抗体測定用の血清検体はすべてポリエチレングリコールで沈殿させた。その後、緩衝液で、沈殿物を ^{125}I で標識したリラグルチド（^{125}I 標識リラグルチド）トレーサーと再懸濁した。一晩インキュベートした後、^{125}I 標識リラグルチドと検体抗体の複合体を、ポリエチレングリコールを用いて沈殿させた。結果は、非標識リラグルチド非存在下での沈殿物の放射能を測定した結果を%B/T（B：抗体と結合した放射能、T：検体に添加した総放射能）で示した。陰性を示したベースライン検体に基づき、カットオフ値（95%信頼水準）を決定した。カットオフ値を超えた検体について確認試験を行い、非標識リラグルチドの非存在下（シリーズ A）及び存在下（シリーズ B）で再分析した。シリーズ A の反応が本測定法固有のカットオフ値を超え、かつシリーズ A と比較してシリーズ B での%B/T が十分に小さい検体は抗体陽性と判定した。抗リラグルチド抗体陽性と判定された場合、次に内因性 GLP-1 との交叉反応性を測定した。

この交叉反応測定は、非標識リラグルチドの代わりに過剰の非標識 GLP-1 を添加する（シリーズ C）点を除き、確認試験と同様の方法で実施した。

ヒト血清検体における本抗リラグルチド抗体 RIA 法は、国際的に認知されている推奨事項[12,13]に従って Celerion（スイス）でバリデーションされた（Module 5.3.1.4、 Study 211151）。本測定法の感度は 10 ng/mL 未満であった。リラグルチドが約 30 nmol/L の濃度で存在する場合に、500 ng/mL まで測定可能であった。また、同時再現性及び日差再現性のばらつきは 15%未満であった。

4183 試験では、事後調査期間に採取した検体について抗リラグルチド抗体の *in vitro* における中和作用を評価した。この評価には、測定法に対するマトリックス干渉を低減させるためのポリエチレングリコールによる検体の前処理を含む *in vitro* 中和抗体測定法を用いた。本測定法は国際的な推奨事項[13,14,15]に従ってノボ ノルディスク社により開発及びバリデーションされた（Study 214375）。

本測定法はヒト GLP-1 受容体及びルシフェラーゼ伝達遺伝子をトランスフェクトした仔ハムスター腎臓細胞における、リラグルチドによる環状アデノシン一リン酸（cAMP）産生誘導に対する阻害に基づく方法である。

分析の前に、コントロール検体（非中和抗体、部分中和抗体及び高中和抗体）及びヒト血清検体について、マトリックス干渉を取り除くためにポリエレングリコール 6000（PEG6000）を用いて前処理を行った。検体はアッセイ全体の 3 割を占めた。再懸濁した検体をリラグルチドとインキュベートした後に細胞に添加した。細胞を 3 時間インキュベートした後に、リラグルチドが誘導した刺激の強度を測定した。中和作用のカットオフ値は、試験対象集団の治験薬投与前のベースライン検体を用いて、99%信頼水準を算出し、中和の比の平均（%N）+SD で示した。抗リラグルチド抗体陽性の検体の中和の比（%N）が、*in vitro* 中和作用のカットオフ値以上であった場合、*in vitro* 中和抗体陽性とみなした。

ヒト血清における本測定法は、国際的な推奨事項 [14] に従いノボ ノルディスク社でバリデーションされた。バリデーションの結果、本測定法は薬物非存在下で感度 2.8 µg/mL であった。本測定法における検体中の残留薬物に対する許容値が 1 nmol/L と低かったため、ウォッシュアウト後の事後調査期間中に採取した検体に限り、*in vitro* 中和作用の測定を行った。また、同時再現性及び日差再現性のばらつきは陽性コントロール検体に対して 10%以下（変動係数）であった。

抗体の判定は国際的に認知されているガイドライン及び推奨事項 [12,13,14,16] に従って実施した。抗体に関する結果については Module 2.7.3.5.2 及び Module 2.7.4.3.6 を参照のこと。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

相対的バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性を検討した各試験の一覧表を、個々の試験の特徴及び結果についての叙述とともに付録 2.7.1.4.1 に示す。Module 5 の IDegLira の個々の治験総括報告書への参照も付録 2.7.1.4.1 に示す。

相対的バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性を検討した各試験における薬物動態エンドポイントを、付録 2.7.1.4.2 に示す。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 IDeg 単剤及びリラグルチド単剤に対する IDegLira のバイオアベイラビリティ（B3 及び B5）

IDegLira の中の IDeg 及びリラグルチドの単回投与後のバイオアベイラビリティを、IDeg 単剤及びリラグルチド単剤を投与した場合と比較して評価した（IDegLira B3 を使用した 3632 試験）。また、臨床用量での IDegLira、IDeg 単剤及びリラグルチド単剤の定常状態における薬物動態特性を比較するため、第 3 相試験（IDegLira B5 を使用した 3697 試験）から得られた薬物動態データについて母集団薬物動態モデリングを用いて解析した。母集団薬物動態解析は、共変量の 1 つとして治療法（IDegLira、IDeg 及びリラグルチド）を含めた共変量解析と、用量比例性の解析で構成された。詳細については Module 5 の 3697 試験の母集団薬物動態解析報告書を参照のこと。

3632 試験では、IDeg 及びリラグルチドの薬物動態を、IDegLira の成分として投与した時と各単剤を投与した時との間で比較した（相対的バイオアベイラビリティ）。本試験は、健康被験者を対象とした二重盲検、ダブルダミー、4 期クロスオーバー、単回投与試験であった。

- IDegLira（IDeg 17 単位／リラグルチド 0.6 mg）
- IDeg 単剤（17 単位）
- リラグルチド単剤（0.6 mg）
- IDeg（17 単位）及びリラグルチド（0.6 mg）それぞれを同時に投与（以降、IDeg+リラグルチド同時投与）

本試験では IDegLira 17 用量ステップ（IDeg 17 単位／リラグルチド 0.61 mg に相当。IDeg/リラグルチドの配合比率：100 単位/3.6 mg/mL）を検討した。

結果については、2.7.1.1.3 に記載したとおり、比とその 90%信頼区間を示し、標準的な生物学的同等性の基準（0.80~1.25）を用いて評価した。なお、比とその 95%信頼区間については、付録 2.7.1.4.1 を参照のこと。3632 試験の治験方法、定義及び薬物動態エンドポイント解析の詳細については Module 2.7.2.1 及び 3632 試験の治験総括報告書（Module 5.3.1.2）、Section 9.7 及び Section 11.1 を参照のこと。

IDegLira 中の IDeg のバイオベイラビリティは IDeg 単剤と概ね同様であったが、最高血中濃度は IDeg 単剤と比較して IDegLira で高い傾向がみられた。IDeg 単剤投与後に対する、IDegLira 投与後の IDeg の相対的バイオアベイラビリティ（$AUC_{0\text{-inf,IDeg,SD}}$ の比）は 1.03（90%信頼区間：0.99; 1.07）であり、生物学的同等性の基準を満たした。この結果は、IDeg+リラグルチド同時投与と IDegLira 投与との比較でも同様であった（表 2.7.1.3-1）。

IDeg 単剤投与後に対する、IDegLira 投与後の IDeg の $C_{max,IDeg,SD}$ の比は 1.12（90%信頼区間：0.99; 1.27）であった。生物学的同等性の基準範囲の上限を超えており、IDegLira 投与後に $C_{max,IDeg,SD}$ が 12%高かった（表 2.7.1.3-1）。IDeg+リラグルチド同時投与後に対する、IDegLira 投与後の IDeg の

$C_{max,IDeg,SD}$の比は 1.04（90%信頼区間：0.92; 1.18）であり、生物学的同等性の基準を満たした（表 2.7.1.3-1）。

IDegLira 中のリラグルチドのバイオベイラビリティはリラグルチド単剤と概ね同様であったが、最高血中濃度はリラグルチド単剤と比較して IDegLira で低かった。リラグルチド単剤投与後に対する、IDegLira 投与後のリラグルチドの相対的バイオベイラビリティ（$AUC_{0\text{-}inf,Lira,SD}$の比）は 0.89（90%信頼区間：0.82; 0.96）であり、生物学的同等性の基準を満たした。この結果は、IDeg+リラグルチド同時投与と IDegLira 投与との比較でも同様であった（表 2.7.1.3-1）。

リラグルチド単剤投与後に対する、IDegLira 投与後のリラグルチドの$C_{max,Lira,SD}$の比は 0.77（90%信頼区間：0.68; 0.87）であった。生物学的同等性の基準範囲の下限を下回っており、IDegLira 投与で$C_{max,lira,SD}$が 23%低かった（表 2.7.1.3-1）。この結果は、IDeg+リラグルチド同時投与と IDegLira 投与との比較でも同様であった（表 2.7.1.3-1）。

表 2.7.1.3-1　IDeg 及びリラグルチドの AUC 及び C_{max}の比：IDegLira、IDeg 単剤又はリラグルチド単剤

	Dose	Treatments	Ratio between treatments	90% CI
IDeg $AUC_{0-\infty,SD}$	17 units	IDegLira vs. IDeg	1.03	0.99;1.07
	17 units	IDegLira vs. IDeg + Lira	0.98	0.95;1.02
IDeg $C_{max,SD}$	17 units	IDegLira vs. IDeg	1.12	0.99;1.27
	17 units	IDegLira vs. IDeg + Lira	1.04	0.92;1.18
Lira $AUC_{0-\infty,SD}$	0.6 mg	IDegLira vs. Lira	0.89	0.82;0.96
	0.6 mg	IDegLira vs. IDeg + Lira	0.89	0.83;0.97
Lira$C_{max,SD}$	0.6 mg	IDegLira vs. Lira	0.77	0.68;0.87
	0.6 mg	IDegLira vs. IDeg + Lira	0.74	0.66;0.84

Trial 3632: N=24. IDegLira (fixed IDeg/lira ratio:100 units/3.6 mg per mL). IDeg: insulin degludec. Lira: liraglutide. CI: confidence interval.

3632 試験（IDegLira B3 を使用）での単回投与の結果に加え、第 3 相試験（IDegLira B5 を使用した 3697 試験）のデータに基づき、臨床用量（IDeg/リラグルチド：50 単位/1.8 mg まで）での IDeg 及びリラグルチドそれぞれの定常状態での曝露量について、治療（IDegLira 群、IDeg 群及びリラグルチド群）を共変量に含めた母集団薬物動態の共変量の解析により探索的に検討した。IDeg 単剤投与後に対する、IDegLira 投与後の IDeg の定常状態での曝露量（AUC）の比は 1.02（90%信頼区間：1.00; 1.05）であり、90%信頼区間は生物学的同等性の基準範囲（0.80～1.25）に含まれた。リラグルチド単剤投与後に対する、IDegLira 投与後のリラグルチドの定常状態での曝露量の比は 0.86（90%信頼区間：0.83; 0.89）であり、90%信頼区間は生物学的同等性の基準範囲（0.80～1.25）に含まれた。定常状態における結果は、上述の 3632 試験の単回投与の結果と一致した（表 2.7.1.3-1）。また、母集団薬物動態解析において

IDegLira 中の IDeg 及びリラグルチドの用量比例性が認められていることから（IDeg 単剤及びリラグルチド単剤では用量比例性が認められているという所見と合わせて）、3632 試験の結果は、投与量に依存しないものであると推測される。母集団薬物動態解析の評価方法及び結果の詳細は、Module 5 の 3697 試験の母集団薬物動態解析報告書を参照のこと。

IDegLira は、個々の患者の必要量に合わせて、空腹時の血糖値（目標とする血糖値）に基づいた用量調節を行う製剤であり、IDeg 及び／又はリラグルチドと直接置き換わる製剤ではないと考えられる。この点を考慮すると、IDegLira 投与と IDeg 又はリラグルチドの単剤の投与との間でみられた薬物動態特性のわずかな違いは、臨床的に問題となるものではないと考えられた。詳細については Module 5 の 3697 試験の母集団薬物動態解析報告書を参照のこと。このことは、第 3 相臨床試験の有効性及び安全性の結果からも支持された。

結論として、上述の結果により、いくつかの海外第 3 相試験（3697 試験、3912 試験、3851 試験、3951 試験、3952 試験及び 4119 試験）で用いた処方（B5）と、臨床薬理試験である 3632 試験で用いた処方（B3）が臨床的に同等であるとみなされることが裏付けられた。

なお、3697 試験のデータに基づき実施した母集団薬物動態解析と同様の解析を、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした 4183 試験（IDegLira V2、IDeg 単剤及びリラグルチド単剤を使用）においても実施した。4183 試験の結果の解析については、Module 2.7.2.3 を参照のこと。

3871 試験（IDeg/Lira の配合比率：100 単位/6.0 mg/mL）の結果は、3632 試験の結果と一致していた（付録 2.7.1.4.1 参照）。

2.7.1.3.2　IDegLira の V2 と B5 の生物学的同等性

4026 試験において、IDegLira V2（国内市販予定の製剤。日本人被験者を対象とした 4183 試験及び 4184 試験で使用）及び B5（海外第 3 相試験である 3697 試験、3912 試験、3851 試験、3951 試験、3952 試験及び 4119 試験で使用）の生物学的同等性を検討した。各処方の詳細については 2.7.1.1.2 を参照のこと。

4026 試験は、健康被験者を対象とした、1 施設、無作為割り付け、二重盲検、単回投与、2 期クロスオーバー試験であった。被験者は 2 つの投与順序のいずれかに無作為に割り付けられた。

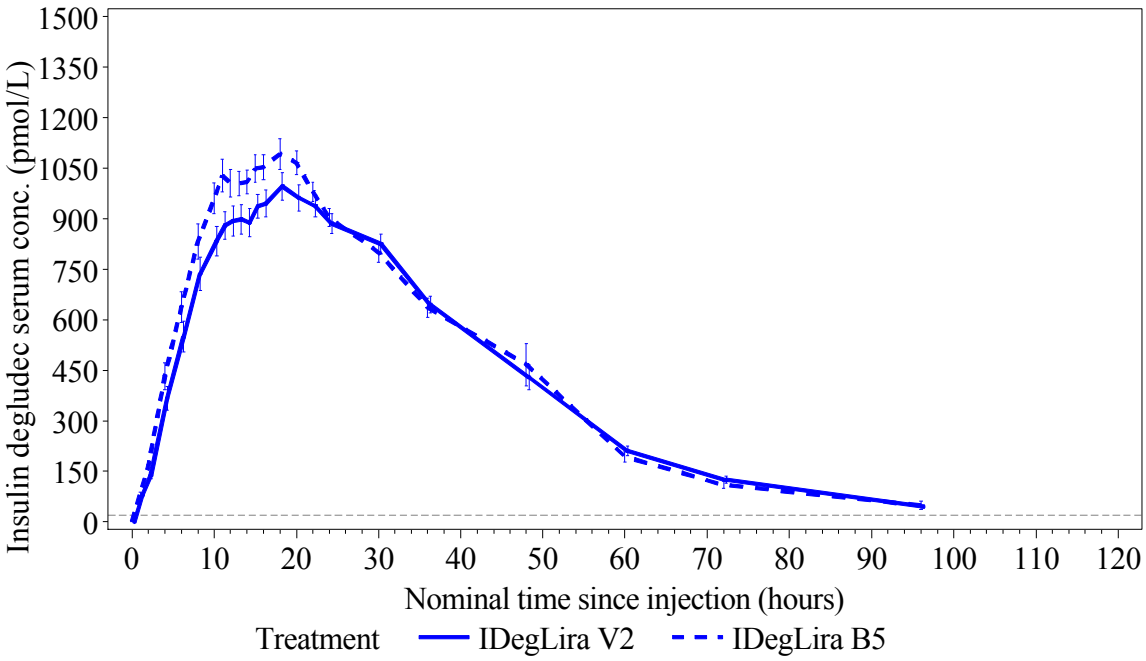
IDegLira の単回投与の用量は、海外のリラグルチドの推奨開始用量（0.6 mg）を選択した。すなわち、本試験で検討した用量は IDegLira 17 用量ステップ（IDeg 17 単位及びリラグルチド 0.61 mg に相当。IDeg/リラグルチド配合比率：100 単位/3.6 mg/mL）であった。

4026 試験における IDegLira の 2 つの処方間の生物学的同等性を示すためのプライマリーエンドポイントは、IDegLira の各成分の AUC_{0-tz} 及び C_{max} であった。4 つの co-primary エンドポイントのすべてにおいて、2 製剤間の比の 90%信頼区間が 0.80～1.25 の範囲に完全に含まれた場合、生物学的同等性が示されることとした。

4026 試験のプライマリーエンドポイント及び薬物動態セカンダリーエンドポイントの定義及び解析手法の詳細については、Module 2.7.2.1 及び 4026 試験の治験総括報告書（Module 5.3.1.2）、Section 9.7 を参照のこと。

IDegLira の 2 つの処方における IDeg

IDegLira の 2 つの処方における血清中 IDeg 濃度（平均）の推移を図 2.7.1.3-1 に、IDeg の薬物動態プライマリーエンドポイントの解析結果を表 2.7.1.3-2 に示す。いずれのエンドポイントについても、IDegLira の 2 つの製剤間の比（V2／B5）の 90%信頼区間が事前に規定した生物学的同等性の基準範囲（0.80～1.25）に含まれたことから、2 つの処方の IDeg 成分について生物学的同等性が確認された。IDeg の 2 つの薬物動態プライマリーエンドポイントに関する記述統計量は、4026 試験の治験総括報告書（Module 5.3.1.2）、Table 11-2 を参照のこと。IDeg の薬物動態セカンダリーエンドポイントの記述統計量（一部）は、付録 2.7.1.4.2、表 2.7.1.4.2.1-1、及び 4026 試験の治験総括報告書（Module 5.3.1.2）、Table 11-6 を参照のこと。



V2: formulation used in used in Japanese trials of Trials 4183 and 4184, to be marketed product in Japan, B5: formulation used in used in overseas phase 3 trials; Trials 3697, 3912, 3851, 3951, 3952 and 4119
Only subjects with evaluable pharmacokinetic data at both treatment periods were included. The horizontal dashed line represents the lower limit of quantification. Error bars represent the standard error of mean

図 2.7.1.3-1　IDegLira 単回投与後の IDeg 濃度－時間推移（平均値及び標準偏差）－FAS の評価可能なデータ（4026 試験）

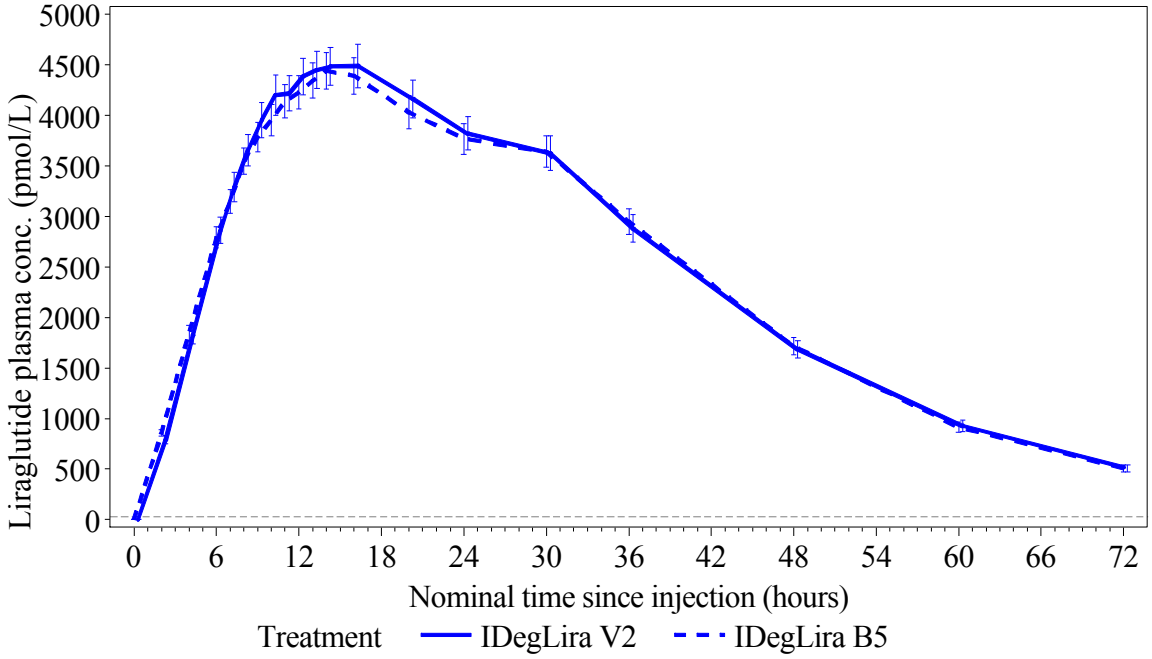
表 2.7.1.3-2　IDegLira 単回投与後の IDeg の薬物動態－統計解析－プライマリーエンドポイント－FAS の評価可能なデータ（4026 試験）

	FAS	N	Estimate	90% CI
AUC IDeg, 0-tz, SD (pmol*h/L)#				
IDegLira V2	50	48	40466	
IDegLira B5	50	48	42750	
Treatment Ratio				
IDegLira V2 / IDegLira B5			0.9466	(0.9140, 0.9804)
Cmax IDeg, SD (pmol/L)#				
IDegLira V2	50	49	1106	
IDegLira B5	50	49	1274	
Treatment Ratio				
IDegLira V2 / IDegLira B5			0.8686	(0.8016, 0.9411)

Co-primary endpoints
FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to analysis, CI: Confidence interval
The endpoint is log-transformed and analysed using an ANOVA model with treatment, period, sequence and subject within sequence as fixed effects.
The estimates for AUC and Cmax are adjusted geometric means, which are the antilog of the least square means of the log-transformed AUC and Cmax, respectively.
Only subjects with evaluable pharmacokinetic data at both treatment periods are included in the table.

IDegLira の 2 つの処方におけるリラグルチド

IDegLira の 2 つの処方における血漿中リラグルチド濃度（平均）の推移を図 2.7.1.3-2 に、リラグルチドの薬物動態プライマリーエンドポイントの解析結果を表 2.7.1.3-3 に示す。いずれのエンドポイントについても、IDegLira の 2 つの製剤間の比（V2／B5）の 90%信頼区間が事前に規定した生物学的同等性の基準範囲（0.80～1.25）に含まれたことから、2 つの処方のリラグルチド成分について生物学的同等性が確認された。リラグルチドの 2 つの薬物動態プライマリーエンドポイントに関する記述統計量は、4026 試験の治験総括報告書（Module 5.3.1.2）、Table 11-4 を参照のこと。リラグルチドの薬物動態セカンダリーエンドポイントの記述統計量（一部）は、付録 2.7.1.4.2、表 2.7.1.4.2.1-2、及び 4026 試験の治験総括報告書（Module 5.3.1.2）、Table 11-8 を参照のこと。



V2: formulation used in used in Japanese trials of Trials 4183 and 4184, to be marketed product in Japan, B5: formulation used in used in overseas phase 3 trials; Trials 3697, 3912, 3851, 3951, 3952 and 4119
Only subjects with evaluable pharmacokinetic data at both treatment periods were included. The horizontal dashed line represents the lower limit of quantification. Error bars represent the standard error of mean

図 2.7.1.3-2　IDegLira 単回投与後のリラグルチド濃度－時間推移（平均値及び標準偏差）－FAS の評価可能なデータ（4026 試験）

表 2.7.1.3-3　IDegLira 単回投与後のリラグルチドの薬物動態－統計解析－プライマリーエンドポイント－FAS の評価可能なデータ（4026 試験）

	FAS	N	Estimate	90% CI
AUC Lira, 0-tz, SD (pmol*h/L)#				
IDegLira V2	50	48	168853	
IDegLira B5	50	48	167024	
Treatment Ratio				
IDegLira V2 / IDegLira B5			1.0110	(0.9782, 1.0448)
Cmax Lira, SD (pmol/L)#				
IDegLira V2	50	49	4668	
IDegLira B5	50	49	4689	
Treatment Ratio				
IDegLira V2 / IDegLira B5			0.9954	(0.9380, 1.0563)

Co-primary endpoints
FAS: Full analysis set, N: Number of subjects contributing to analysis, CI: Confidence interval
The endpoint is log-transformed and analysed using an ANOVA model with treatment, period, sequence and subject within sequence as fixed effects.
The estimates for AUC and Cmax are adjusted geometric means, which are the antilog of the least square means of the log-transformed AUC and Cmax, respectively.
Only subjects with evaluable pharmacokinetic data at both treatment periods are included in the table.

結論として、4 つの co-primary エンドポイントのすべてにおいて、IDegLira の 2 製剤間の比（V2／B5）の 90%信頼区間が生物学的同等性の基準である（0.80～1.25）の範囲に含まれていたことにより、検討した IDegLira の 2 つの処方の生物学的同等性が示された。

2.7.1.4 付録

本 Module に対する付録は、付録 2.7.1.4.1、付録 2.7.1.4.2 及び付録 2.7.1.4.3 として添付した。

参考文献

1 Food and Drug Administration. Food and Drug Administration: Code of Federal Regulations, 21 CFR Part 320, Bioavailability and Bioequivalence Requirements. 1 Apr 2014.

2 Guidance for Industry, Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or INDs - General Considerations. Draft Guidance. March 2014. 1 Mar 2014.

3 European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products CPMP/EWP/240/95 Rev. 1). 19 February 2009.

4 EMEA-Committee for Proprietary Medicinal Products. CPMP/EWP/QWP/1401/98 - Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. 26 Jul 2001.

5 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 9 年 12 月 22 日医薬審第 487 号）及びその一部改正通知（平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号）厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知

6 Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation. Food and Drug Administration, May 2001. Food and Drug Administration.

7 Booth B, Arnold ME, DeSilva B, Amaravadi L, Dudal S, Fluhler E, et al. Workshop report: Crystal City V--quantitative bioanalytical method validation and implementation: the 2013 revised FDA guidance. AAPS J. 2015;17(2):277-88.

8 European Medicines Agency, Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on bioanalytical method validation. EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev. 1 Corr. 2**. 21 July 2011. 21 Jul 2011.

9 「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法（リガンド結合法）のバリデーションに関するガイドライン」（平成 26 年 4 月 1 日薬食審査発 0401 第 1 号）厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知

10 DeSilva B, Smith W, Weiner R, Kelley M, Smolec J, Lee B et al. Recommendations for the bioanalytical method validation of ligand-binding assays to support pharmacokinetic assessments of macromolecules. Pharm Res 2003; 20(11):1885-1900.

11 Viswanathan CT, Bansal S, Booth B, DeStefano AJ, Rose MJ, Sailstad J et al. Quantitative bioanalytical methods validation and implementation: best practices for chromatographic and ligand binding assays. Pharm Res 2007; 24(10):1962-1973.

12 Mire-Sluis AR, Barrett YC, Devanarayan V, Koren E, Liu H, Maia M et al. Recommendations for the design and optimization of immunoassays used in the detection of host antibodies against biotechnology products. J Immunol Methods 2004; 289(1-2):1-16.

13 Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, Barrett YC, Bowsher R, Finco-Kent D et al. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. J Pharm Biomed Anal 2008; 48(5):1267-1281.

14 Gupta S, Indelicato SR, Jethwa V, Kawabata T, Kelley M, Mire-Sluis AR et al. Recommendations for the design, optimization, and qualification of cell-based assays used for the detection of neutralizing antibody responses elicited to biological therapeutics. J Immunol Methods 2007; 321(1-2):1-18.

15 Gupta S, Devanarayan V, Finco D, George R, Gunn GR, Kirshner S, Richards S, Rup B, Song A & Subramanyam M. Recommendations for the validation of cell-based assays used for the detection of neutralizing antibody immune responses elicited against biological therapeutics. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 2011; 55:878–888.

16 EMEA-Committee for Proprietary Medicinal Products. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006 - Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-Derived Therapeutic Proteins. 2006.

ゾルトファイ配合注フレックスタッチ

2.7.1.4. 付録
1. バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性試験の叙述

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

略語及び定義一覧

AUC	:	area under the curve（濃度 - 時間推移曲線下面積）
C_{max}	:	maximum concentration（最高血中濃度）
F	:	female（女性）
IDeg	:	insulin degludec（インスリン デグルデク）
IDegLira	:	combination of insulin degludec and liraglutide（インスリンデグルデク／リラグルチド）
Lira	:	liraglutide（リラグルチド）
M	:	male（男性）
s.c.	:	subcutaneous（皮下投与）

2.7.1.4.1.1 バイオアベイラビリティ試験の個々の叙述

Trial ID, Report Location	Trial design and objectives	Subjects eligible for analysis (M/F)	IDegLira fixed ratio	Treatment and dose	Results and conclusions
NN9068-3632 M 5.3.1.2	Single-centre, single dose, randomised, double-blind, double-dummy, four-period cross-over trial to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of IDegLira compared in terms of relative bioavailability with separate dose administration of IDeg and liraglutide, and concomitant, dosing administration of IDeg and liraglutide	Healthy: 24 (24/0)	IDeg: 100 units Liraglutide: 3.6 mg per mL	s.c. single doses of: IDegLira: IDeg/liraglutide 17 units (=100 nmol)/0.6 mg (=160 nmol) plus placebo IDeg: 17 units (=100 nmol) plus placebo Liraglutide: 0.6 mg (=160 nmol) plus placebo IDeg+Liraglutide: IDeg 17 units (=100 nmol) plus liraglutide 0.6 mg (=160 nmol)	• The relative bioavailability of IDeg (ratio of $AUC_{0\text{-}\infty,SD}$) when administered as part of IDegLira compared to separate administrations with IDeg(and placebo) was close to one: 1.03 $[0.98;1.07]_{95\%CI}$. The ratio of $C_{max,SD}$ was 1.12 $[0.96;1.30]_{95\%CI}$. ○ Post hoc analysis for $AUC_{0\text{-}\infty,SD}$: 1.03 $[0.99;1.07]_{90\%CI}$. ○ Post hoc analysis for $C_{max,SD}$: 1.12 $[0.99;1.27]_{90\%CI}$. • The relative bioavailability of IDeg (ratio of $AUC_{0\text{-}\infty,SD}$) when administered as part of IDegLira compared to IDeg administered concomitantly with liraglutide was: 0.98 [0.94; $1.03]_{95\%CI}$The ratio of $C_{max,SD}$ was 1.04 $[0.90; 1.21]_{95\%CI}$. ○ Post hoc analysis for $AUC_{0\text{-}\infty,SD}$: 0.98 $[0.95; 1.02]_{90\%CI}$. ○ Post hoc analysis for $C_{max,SD}$: 1.04 $[0.92; 1.18]_{90\%CI}$. • The relative bioavailability of liraglutide (ratio of $AUC_{0\text{-}\infty,SD}$)when administered as part of IDegLira compared to separate administrations with liraglutide (and placebo) was 0.89 $[0.81;0.97]_{95\%CI}$. The ratio of $C_{max,SD}$ was 0.77 $[0.66;0.89]_{95\%CI}$. ○ Post hoc analysis for $AUC_{0\text{-}\infty,SD}$: 0.89 $[0.82;0.96]_{90\%CI}$. ○ Post hoc analysis for $C_{max,SD}$: 0.77 $[0.68;0.87]_{90\%CI}$. • The relative bioavailability of liraglutide (ratio of $AUC_{0\text{-}\infty,SD}$)when administered as part of IDegLira compared to liraglutide administered concomitantly with IDeg was 0.89 $[0.82;0.98]_{95\%CI}$. The ratio of $C_{max,S}$D was 0.74 $[0.64;0.86]_{95\%CI}$. ○ Post hoc analysis for $AUC_{0\text{-}\infty,SD}$: 0.89 $[0.83;0.97]_{90\%CI}$. ○ Post hoc analysis for $C_{max,SD}$: 0.74 $[0.66;0.84]_{90\%CI}$. • No statistically significant differences in the pharmacokinetic properties of IDeg were seen between IDeg administered as IDegLira and as separate IDeg administration following single dose. • For liraglutide, both the relative bioavailabity (ratio of $AUC_{0\text{-}\infty,SD}$) and ratio of $C_{max,SD}$ were statistically significantly lower when liraglutide was administered as IDegLira compared with

Trial ID, Report Location	Trial design and objectives	Subjects eligible for analysis (M/F)	IDegLira fixed ratio	Treatment and dose	Results and conclusions
					administration of liraglutide alone. • The pharmacodynamic effect of IDegLira seems to be additive with no synergistic effects when combining IDeg and liraglutide in IDegLira. • No safety or tolerability issues of concern were observed with IDegLira during this trial.
NN9068-3871 M 5.3.1.2	A single-centre, single dose, randomised, double-blind, three-period cross-over trial to investigate the pharmacokinetics, safety and tolerability of IDegLira compared with single dose administration of liraglutide and IDeg	Healthy: 24 (24/0)	IDeg: 100 units Liraglutide: 6.0 mg per mL	s.c. single doses of: IDegLira: IDeg/liraglutide (17 units (=102 nmol)/1.0 mg (=267 nmol) IDeg: 17 units (=102 nmol) Liraglutide: 1.0 mg (=267 nmol)	• The relative bioavailability of IDeg (ratio of $AUC_{0-\infty,SD}$) when administered as part of IDegLira compared to separate administration with IDeg was 1.11 $[1.06;1.16]_{90\%CI}$. The ratio of $C_{max,SD}$ was 1.03 $[0.93;1.13]_{90\%CI.}$ • The relative bioavailability of liraglutide (ratio of $AUC_{0-\infty,SD}$) when administered as part of IDegLira compared to separate administrations with liraglutide was 0.86 $[0.79;0.94]_{90\%CI}$. The ratio of $C_{max,SD}$ was 0.76 $[0.66;0.88]_{90\%CI}$. • $AUC_{0-\infty,SD}$ and $C_{max,SD}$ for IDeg were equivalent for IDegLira and IDeg. • $AUC_{0-\infty,SD}$ and $C_{max,SD}$ were lower for liraglutide when administered as part of IDegLira than when administered as liraglutide alone. • No safety or tolerability issues of concern were observed with insulin degludec/liraglutide during this trial.
NN9068-4026 M 5.3.1.2	A single-dose, randomised, double-blind, two-period crossover trial in healthy subjects. The trial was designed to demonstrate bioequivalence between two different formulations of IDegLira and to investigate the pharmacokinetics, safety and tolerability of the two IDegLira formulations.	Healthy 50 (32/18)	IDeg: 100 units Liraglutide: 3.6 mg per mL	s.c. single doses of: Two different formulations (V2 and B5) of IDegLira: IDeg/liraglutide 17 units (=100 nmol)/0.6 mg (=160 nmol)	• The two tested IDegLira formulations (IDegLira V2 and IDegLira B5) were confirmed to be bioequivalent, as the 90% CI of the treatment ratio IDegLira V2/IDegLira B5 was within the interval [0.80 ; 1.25] for all 4 co-primary endpoints. For IDeg the treatment ratios were $AUC_{IDeg,0-tz,SD}$: 0.95 $[0.91 ; 0.98]_{90\% CI;}$ and $C_{max,IDeg,SD}$: 0.87 $[0.80 ; 0.94]_{90\% CI}$. For liraglutide the treatment ratios were $AUC_{Lira,0-tz,SD}$: 1.01 $[0.98 ; 1.04]_{90\% CI}$ and $C_{max,Lira,SD}$:1.00 $[0.94 ; 1.06]_{90\% CI}$. • In general, the results for pharmacokinetic endpoints were similar for IDegLira V2 and IDegLira B5. • No safety issues were identified in this trial. Safety profiles for IDegLira V2 and IDegLira B5 were comparable.

ゾルトファイ配合注フレックスタッチ

2.7.1.4. 付録
2. バイオアベイラビリティに関する薬物動態エンドポイントの一覧

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

略語及び定義一覧

AUC	:	area under the curve（濃度 - 時間推移曲線下面積）
C_{max}	:	maximum concentration（最高血中濃度）
CI	:	confidence interval（信頼区間）
CO	:	crossover（クロスオーバー）
CV	:	coefficient of variation（変動係数）
DB	:	double-blind（二重盲検）
F	:	females（女性）
IDeg	:	insulin degludec（インスリン デグルデク）
IDegLira	:	combination of insulin degludec and liraglutide（インスリン デグルデク／リラグルチド）
Lira	:	liraglutide（リラグルチド）
M	:	males（男性）
MRT	:	mean residence time（平均滞留時間）
N	:	number of subjects（被験者数）
RND	:	randomised（無作為割り付け）
s.c.	:	subcutaneous（皮下投与）
SD	:	single dose（単回投与）
$t_{1/2}$	:	terminal half-life（消失半減期）
t_{max}	:	time to maximum concentration（最高血中濃度到達時間）
V/F	:	apparent volume of distribution（見かけの分布容積）

2.7.1.4.2.1 薬物動態エンドポイント

表 2.7.1.4.2.1-1 健康被験者を対象とした IDegLira の単回投与試験における IDeg の薬物動態エンドポイント

Trial ID, Report Location, Design	**N (M/F)**	**IDegLira Fixed-ratio)**	**Treatment and Dose**	**$AUC_{IDeg,0-\infty,SD}$** Geom. mean (CV%) (pmol·h/L)	**$AUC_{IDeg,0-24h,SD}$** Geom. mean (CV%) (pmol·h/L)	**$AUC_{IDeg,0-96h/0-120h/0-tz,SD}$** Geom. mean (CV%) (pmol·h/L)	**$C_{max,IDeg,SD}$** Geom. mean (CV%) (pmol/L)	**$t_{max,IDeg,SD}$** Median (CV%) (h)	**$t_{½,IDeg,SD}$** Harm. mean (CV%) (h)	**$CL/F_{IDeg,SD}$** Geom. mean (CV%) (L/h)	**$MRT_{IDeg,SD}$** Geom. mean (CV%) (h)	**$V_z/F_{IDeg,SD}$** Geom. mean (CV%) (L)
NN9068-3632 M 5.3.1.2 RND, DB, CO	24 (24/0)	IDeg/Lira 100 units/3.6 mg per mL	Single s.c. doses of -IDegLira (17 units/0.6 mg) -IDeg (17 units) -Liraglutide (0.6 mg) -IDeg (17 units)+ liraglutide (0.6 mg)	 50231 (15) 48837 (12) - 51177 (14)	 19994 (26) 19899 (22) - 21427 (25)	$AUC_{IDeg,0-96h,SD}$: 48549 (15) 47094 (10) - 49239 (14)	 1339 (43) 1195 (22) - 1285 (31)	 15.5 (38) 13.5 (26) - 14.0 (28)	 13.7 (36) 14.4 (34) - 14.6 (37)	 2.0 (15) 2.0 (12) - 2.0 (14)	 33.4 (25) 33.3 (23) - 33.4 (24)	 41.9 (31) 44.6 (28) - 43.4 (37)
NN9068-4026 M 5.3.1.2 RND, DB, CO	50 (32/18)	IDeg/Lira 100 units/3.6 mg per mL	Single s.c. doses of IDegLira (17 units/0.6 mg) -Formulation V2 -Formulation B5	 41375 (21) 43481 (18)	 - -	$AUC_{IDeg,0-tz,SD}$: 40466 (22) 42750 (18)	 1106 (28) 1274 (31)	 18.0 18.0	 14.4 (27) 12.4 (31)	 2.5 (18) 2.4 (17)	 32.8 (19.8) 30.7 (22.7)	 52.9 (31) 44.5 (32)
NN9068-3871 M 5.3.1.2 RND, DB, CO, BE	24 (24/0)	IDeg/Lira 100 units/6.0 mg per mL	Single s.c. doses of -IDegLira (17 units/1.0 mg) -IDeg (17 units) -Liraglutide (1.0 mg)	 56593 (16) 51401 (15) -	 - - -	$AUC_{IDeg,0-120h,SD}$: 55355 (17) 50484 (15) -	 1774 (43) 1723 (35) -	 16.0 14.0 -	 11.9 11.2 -	 1.8 (17) 2.0 (15) -	 30.5 (25) 28.4 (26) -	 - - -

表 2.7.1.4.2.1-2 健康被験者を対象とした IDegLira の単回投与試験におけるリラグルチドの薬物動態エンドポイント

Trial ID, Report Location, Design	**N (M/F)**	**IDegLira Fixed-ratio**	**Treatment and Dose**	**$AUC_{lira,0-\infty,SD}$** Geom. mean (CV%) (pmol·h/L)	**$AUC_{lira,0-24h,SD}$** Geom. mean (CV%) (pmol·h/L)	**$AUC_{lira,0-72h/0-tz,SD}$** Geom. mean (CV%) (pmol·h/L)	**$C_{max,lira,SD}$** Geom. mean (CV%) (pmol/L)	**$t_{max,}$** Median (CV%) (h)	**$t_{½,lira,SD}$** Harm. mean (CV%) (h)	**$CL/F_{lira,SD}$** Geom. mean (CV%) (L/h)	**$MRT_{lira,SD}$** Geom. mean (CV%) (h)	**$V_z/F_{lira,SD}$** Geom. mean (CV%) (L)
NN9068-3632 **M 5.3.1.2** RND, DB, CO,	24 (24/0)	IDeg/Lira 100 units/3.6 mg per mL	Single s.c. doses of -IDegLira (17 units/0.6 mg) -IDeg (17 units) -Liraglutide (0.6 mg) -IDeg (17 units)+ liraglutide (0.6 mg)	136859 (30) - 154472 (29) 152922 (26)	62300 (40) - 80238 (34) 83265 (35)	$AUC_{lira,0-72h,SD}$: 126626 (30) - 146984 (30) 146563 (27)	3943 (46) - 5133 (38) 5296 (35)	14.0 (25) - 13.0 (23) 13.0 (21)	15.2 (28) - 13.7 (24) 13.6 (14)	1.2 (30) - 1.0 (29) 1.0 (21)	31.4 (22) - 27.8 (17) 26.8 (12)	26.4 (32) - 20.8 (40) 20.7 (27)
NN9068-4026 **M 5.3.1.2** RND, DB, CO	50 (32/18)	IDeg/Lira 100 units/3.6 mg per mL	Single s.c. doses of IDegLira (17 units/0.6 mg) -Formulation V2 -Formulation B5	 180253 (27) 177905 (25)	 - -	$AUC_{lira,0-tz,SD}$: 168853 (26) 167024 (24)	 4667 (32) 4690 (24)	 14.0 14.0	 14.3 (20) 14.0 (20)	 0.9 (29) 0.9 (30)	 31.6 (13.8) 31.4 (12.6)	 19.0 (29) 19.0 (34)
NN9068-3871 **M 5.3.1.2** RND, DB, CO, BE	24 (24/0)	IDeg/Lira 100 units/6.0 mg per mL	Single s.c. doses of -IDegLira (17 units/1.0 mg) -IDeg (17 units) -Liraglutide (1.0 mg)	233028 (27) - 270268 (24)	- - -	$AUC_{lira,0-72h,SD}$: 220080 (26) - 258153 (25)	6604 (24) - 8678 (37)	13.0 (25) - 13.0 (21)	13.7 (20) - 12.3 (27)	1.2 (27) - 1.0 (24)	31.0 (13) - 28.1 (17)	- - -

ゾルトファイ配合注フレックスタッチ

2.7.1.4. 付録
3. 臨床薬理試験におけるバイオアナリティカルレポート及びバリデーションレポート一覧

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

2.7.1.4.3.1 臨床薬理試験におけるバイオアナリティカルレポート及びバリデーションレポートの一覧

表 2.7.1.4.3.1-1 インスリン デグルデク（IDeg）

Trial ID	Matrix	Assay principle	Laboratory	Bioanalytical report	Assay validation report
NN9068-3632	Serum	ELISA	MDS Pharma Services, Montreal, Canada (now Celerion)	AA87204 May 2010 (NN9068-3632, M 5.3.1.2)	M 5.3.1.4, Study AA81207
NN9068-3871	Serum	ELISA	Celerion, Switzerland	AA96080 Aug 2011 (NN9068-3871, M 5.3.1.2)	M 5.3.1.4, Study AA81207 M 5.3.1.4, Study ZZ29613
NN9068-4026	Serum	ELISA	Celerion, Switzerland	ACA11541 Feb 2014 (NN9068-4026, M 5.3.1.2)	M 5.3.1.4, Study AA81207 M 5.3.1.4, Study ZZ29613
NN9068-3697 PopPK report	Serum	ELISA	Celerion, Switzerland	AA95036 Dec 2012 (NN9068-3697, M 5.3.5.1)	M 5.3.1.4, Study AA81207 M 5.3.1.4, Study ZZ29613 M 5.3.1.4, Study AA96132
NN9068-4183 PopPK report	Serum	ELISA	Celerion, Switzerland	CA17852-01 Apr 2018 (NN9068-4183, M 5.3.5.1)	M 5.3.1.4, Study AA81207 M 5.3.1.4, Study ZZ29613 M 5.3.1.4, Study AA96132 M 5.3.1.4, Study CA23220

表 2.7.1.4.3.1-2　リラグルチド

Trial ID	Matrix	Assay principle	Laboratory	Bioanalytical report	Assay validation report
NN9068-3632	Plasma	ELISA	Huntingdon Life Science, Cambridgeshire, UK	JLY0231 Jul 2010 (NN9068-3632, M 5.3.1.2)	JLY0195 (M 5.3.1.4, Study 208438)
NN9068-3871	Plasma	ELISA	Huntingdon Life Science, Cambridgeshire, UK	JLY0296 Feb 2012 (NN9068-3871, M 5.3.1.2)	JLY0195 (M 5.3.1.4, Study 208438) JLY0259 (M 5.3.1.4, Study 210188)
NN9068-4026	Plasma	ELISA	InVentiv Health Clinical Lab Inc, Princeton NJ, USA	7825.120213 Jan 2014 (NN9068-4026, M 5.3.1.2)	7296.051412.1 M 5.3.1.4, Study 212136
NN9068-3697 PopPK report	Plasma	ELISA	Huntingdon Life Science, Cambridgeshire, UK	JLY0291 Feb 2013 (NN9068-3697, M 5.3.5.1)	JLY0195 (M 5.3.1.4, Study 208438) JLY0259 (M 5.3.1.4, Study 210188) JLY0364 (M 5.3.1.4, Study 211529)
NN9068-4183 PopPK report	Plasma	ELISA	InVentiv Health Clinical Lab Inc, Princeton NJ, USA	10768.050117 (NN9068-4183, M 5.3.5.1)	7296.051412.1 (M 5.3.1.4, Study 212136)

ゾルトファイ配合注フレックスタッチ

2.7.2 臨床薬理試験

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
図目次 4
表目次 4
略語一覧 5
2.7.2.1 背景及び概観 6
2.7.2.1.1 臨床薬理プログラムの背景 6
2.7.2.1.2 IDegLira の臨床薬理プログラムの概観 8
2.7.2.1.3 臨床薬理試験のデザインの特徴及びデータ解析 10
2.7.2.1.3.1 試験デザイン、盲検化及び無作為割り付け 10
2.7.2.1.3.2 試験対象集団 11
2.7.2.1.3.3 IDegLira の投与量 11
2.7.2.1.3.4 測定方法 12
2.7.2.1.3.5 薬力学的作用の評価方法 12
2.7.2.1.3.6 主なエンドポイント 12
2.7.2.1.3.7 統計解析 13
2.7.2.1.3.8 母集団薬物動態解析 14
2.7.2.1.3.9 用量-反応関係及び曝露量-反応関係 15
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 16
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 17
2.7.2.3.1 薬物動態及び薬力学的作用の特性の結論 17
2.7.2.3.2 薬物動態の特性 18
2.7.2.3.2.1 単回投与後の薬物動態特性 18
2.7.2.3.2.2 日本人 2 型糖尿病患者における定常状態での薬物動態特性 22
2.7.2.3.2.2.1 クリアランス 26
2.7.2.3.2.3 用量比例性 26
2.7.2.3.2.3.1 IDegLira 投与後の IDeg の用量比例性の解析 26
2.7.2.3.2.3.2 IDegLira 投与後のリラグルチドの用量比例性の解析 27
2.7.2.3.2.4 共変量の解析 28
2.7.2.3.2.4.1 IDeg の共変量の解析 28
2.7.2.3.2.4.2 リラグルチドの共変量の解析 29
2.7.2.3.2.4.3 特別な患者集団 31
2.7.2.3.2.5 薬物相互作用 31

2.7.2.3.3　薬力学的作用の特性及び曝露量-反応関係.....31
2.7.2.3.3.1　HbA1c における曝露量-反応関係.....32
2.7.2.3.4　推奨される用法・用量.....33
2.7.2.4　特別な試験.....35
2.7.2.5　付録.....36
参考文献.....37

2.7.2.5　付録

2.7.2.5.1　個々の臨床薬理試験及び臨床薬理エンドポイントを含む検証的試験の叙述

2.7.2.5.2　臨床薬理試験における薬物動態エンドポイント

図目次

ページ

図 2.7.2.1-1 3632 試験のデザイン 11
図 2.7.2.3-1 単回投与後（17 単位）の平均 IDeg 濃度（3632 試験） 19
図 2.7.2.3-2 単回投与後（0.6 mg）の平均リラグルチド濃度（3632 試験） 21
図 2.7.2.3-3 参照被験者における IDegLira 投与後及び IDeg 単剤投与後の定常状態での IDeg 濃度 - 時間プロファイル（投与量で調整、シミュレーション） 24
図 2.7.2.3-4 参照被験者における IDegLira 投与後及びリラグルチド単剤投与後の定常状態でのリラグルチド濃度 - 時間プロファイル（シミュレーション） 25
図 2.7.2.3-5 IDegLira 投与後（定常状態）の IDeg の用量比例性 27
図 2.7.2.3-6 IDegLira 投与後（定常状態）のリラグルチドの用量比例性 28
図 2.7.2.3-7 IDeg の曝露量（用量で調整した $AUC_{0\text{-}24h,SS}$）の共変量の解析のフォレストプロット－参照被験者との比 29
図 2.7.2.3-8 リラグルチドの曝露量（用量で調整した $AUC_{0\text{-}24h,SS}$）の共変量の解析のフォレストプロット－参照被験者との比 30
図 2.7.2.3-9 IDegLira 投与及び IDeg（単剤）投与における HbA1c のベースラインからの変化量と IDeg の用量（A）及び曝露量（B）のプロット 32
図 2.7.2.3-10 IDegLira 投与及びリラグルチド（単剤）投与における HbA1c のベースラインからの変化量とリラグルチドの用量（A）及び曝露量（B）のプロット 33

表目次

ページ

表 2.7.2.1-1 測定方法 12
表 2.7.2.3-1 単回投与後（17 単位）の IDeg の薬物動態エンドポイント（3632 試験） 19
表 2.7.2.3-2 単回投与後（17 単位）の IDeg に関する $AUC_{0\text{-}\infty}$ and C_{max} の投与法間の比 （3632 試験） 20
表 2.7.2.3-3 単回投与後（0.6 mg）のリラグルチドの薬物動態エンドポイント（3632 試験） 21
表 2.7.2.3-4 単回投与後（0.6 mg）のリラグルチドに関する $AUC_{0\text{-}\infty}$ and C_{max} の投与法間の比（3632 試験） 22
表 2.7.2.3-5 IDegLira 群の最高用量に到達した被験者、ならびに IDegLira 群及び IDeg 群の全被験者における $AUC_{0\text{–}24h,ss}$、C_{avg} 及び C_{max} の推定値 24
表 2.7.2.3-6 IDegLira 群の最高用量に到達した被験者、ならびに IDegLira 群及びリラグルチド群の全被験者における $AUC_{0\text{–}24h,ss}$、C_{avg} 及び C_{max} の推定値 25

略語一覧

AUC	:	area under the curve（曲線下面積）
C_{avg}	:	average concentration（平均濃度）
CI	:	confidence interval（信頼区間）
CL/F	:	apparent clearance（見かけのクリアランス）
C_{max}	:	maximum concentration（最高血中濃度）
CV	:	coefficient of variation（変動係数）
ELISA	:	enzyme-linked immunosorbent assay（酵素免疫測定法）
EMA	:	European Medicines Agency（欧州医薬品庁）
FDA	:	US Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）
GIC	:	GLP-1 and insulin combination
GLP-1	:	glucagon-like peptide-1（グルカゴン様ペプチド-1）
HbA_{1c}	:	glycosylated hemoglobin（グリコヘモグロビン）
IDeg	:	insulin degludec（インスリン デグルデク）
IDegLira	:	insulin degludec/liraglutide（インスリン デグルデク／リラグルチド）
IGlar	:	insulin glargine（インスリン グラルギン）
QTc	:	corrected QT interval（補正した QT 間隔）
SD	:	single-dose（単回投与）
SIBA	:	soluble insulin basal analog
SS	:	steady-state（定常状態）
t_{max}	:	time to maximum concentration（最高血中濃度到達時間）
V/F	:	apparent volume of distribution（見かけの分布容積）

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1　　臨床薬理プログラムの背景

インスリン デグルデク／リラグルチド（IDegLira）は、持効型 Basal インスリン製剤であるインスリン デグルデクと、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体作動薬であるリラグルチドの配合剤である。IDegLira は、食事・運動療法と合わせて 1 日 1 回皮下投与することにより、2 型糖尿病患者の血糖コントロールの改善を目的としている。

Basal インスリンアナログである IDeg は、1 型及び 2 型糖尿病の治療薬（1 日 1 回皮下投与）として、2012 年の最初の承認（日本）以降、これまでに欧州及び米国を含め 90 ヵ国以上で承認を取得している（販売名：トレシーバ®）。内因性のヒト GLP-1 アナログであるリラグルチドは、2009 年の最初の承認以降（日本は 2010 年）、2 型糖尿病患者の治療薬として 100 ヵ国以上で承認を取得している（販売名：ビクトーザ®）。2 型糖尿病患者の治療におけるリラグルチド（1 日 1 回皮下投与）の承認最高用量は、日本では 0.9 mg、海外は 1.8 mg である。現在、日本ではリラグルチドの最高用量を 1.8 mg とする承認事項一部変更承認申請を行っている。IDeg 及びリラグルチドの臨床薬理プロファイルは、国内外の臨床試験において広範に検討されている。これらの要約を以下に示す。

IDeg：

IDeg は、Basal インスリンであり、投与後に皮下組織において可溶性のマルチヘキサマーを形成し、投与部位から緩徐にかつ持続的に血中へ移行する。皮下投与後の IDeg の半減期は 25 時間であり、インスリン グラルギン（IGlar）（12 時間）と比較して 2 倍長い。緩徐な吸収は定常状態における安定した薬物動態プロファイルをもたらす。IDeg の血糖降下作用の持続時間は 42 時間を超える。1 日 1 回の投与において、投与後 2～3 日で定常状態に達し、その後曝露量の増加はみられなかった。IDeg の総曝露量は用量比例的に大きくなり、血糖降下作用は用量の増加に伴い直線的に大きくなる。

血糖降下作用の日間変動をグルコースクランプ実施時のグルコース注入速度によって評価したところ、IDeg の日間変動は IGlar と比較し 4 分の 1 であった。また、1 回の投与間隔（24 時間）において、IDeg の血中濃度及び血糖降下作用の発現は、前半の 12 時間（投与開始後～12 時間）及び後半の 12 時間（投与後 12～24 時間）で均等であった。IDeg は、大腿部、腹部又は上腕部（三角筋部）に皮下投与が可能であり、いずれの投与部位に投与した場合でも同様の効果が得られる。

IDeg の長い薬物動態及び薬力学的作用の特性は、検討されたすべての被験者集団で認められた。IDeg の薬物動態又は薬力学的作用の特性は、高齢被験者と若年成人被験者間、肝機能障害／腎機能障害を有する被験者と正常な被験者間ならびに異なる人種及び民族の被験者間で違いはなかった。薬物動態プロファイルは男女間で違いはなかったが、血糖降下作用は男性と比較し女性で大きかった。このことは、インスリン感受性が女性で高いという知見とよく一致している。

リラグルチド：

リラグルチドは、体内で分泌されるホルモンである GLP-1 のアナログ製剤である。皮下投与後に自己会合により緩徐に吸収されること、血漿タンパクと結合して代謝酵素〔dipeptidyl peptidase 4 inhibitor（ジペプチジルペプチダーゼ 4 阻害薬）及び中性エンドペプチダーゼ〕に対するより高い安定性を示すことで、作用が持続する。リラグルチドの消失半減期は 13 時間であり、1 日 1 回投与に適した薬剤である（すなわち、2～3 日で定常状態に到達する）。リラグルチドの曝露量は用量比例的に大きくなる。

リラグルチドの作用持続時間は 24 時間であり、空腹時及び食後の血糖値を低下させることにより血糖コントロールを改善する。リラグルチドはグルコース濃度依存的にインスリン分泌を促進し、血糖値が高い場合にグルカゴン分泌を抑制する。また、リラグルチドは空腹感を低減し、エネルギー摂取量の低下に関連する作用機序により、体重及び体脂肪を減少させる。

リラグルチドの薬物動態は、高齢被験者と若年成人被験者間ならびに異なる人種及び民族の被験者間で違いはなかった。リラグルチドの曝露量（AUC）は体重の減少に伴い大きくなり、男性と比較して女性で大きかった。臨床的に問題となる違いはなく、用量を調節する必要はない。

肝機能障害／腎機能障害を有する被験者の曝露量は、正常被験者と比較して低かった。腎機能障害又は肝機能障害を有する被験者で投与量の調節の必要はない。

IDegLira：

IDegLira は、海外 50 ヵ国（欧州及び米国を含む）以上で 2 型糖尿病の治療薬として承認を取得している。IDegLira は、Basal インスリンと GLP-1 受容体作動薬の持つそれぞれの生理学的及び薬理学的なベネフィットを 1 日 1 回の注射で提供可能な製剤として開発された。国内外の IDegLira の臨床試験プログラムにおいて、2 型糖尿病患者では、IDeg 及びリラグルチドの作用を併せ持つ IDegLira による治療により、Basal インスリンに比べ低血糖及び体重増加のリスクを抑えながら、臨床的に意味のある血糖コントロールの改善が期待できることが示された。また、リラグルチド単剤での治療と比較して、IDegLira では用量漸増が緩徐であるため、胃腸障害（一過性）の副作用の発現頻度が低くなると考えられる。

IDegLira はペン型注入器と一体化したプレフィルド製剤として提供される（1 mL あたり IDeg 100 単位とリラグルチド 3.6 mg）。この IDeg とリラグルチドの配合比率は固定であり、IDegLira の用量を増減しても両有効成分の比率は一定となる。IDegLira は IDeg 1 単位／リラグルチド 0.036 mg ずつの投与量調節が可能であり、プレフィルド製剤のペンで、1 回の投与において 1 から 50 の範囲（IDeg：1～50 単位、リラグルチド：0.036～1.8 mg に相当）で設定できる。なお、IDegLira の臨床開発プログラムでは、投与量の単位に「用量ステップ」を用いており、本臨床概要でも IDegLira の投与量の単位は「用量ステップ」と表記する。IDegLira は、最適な血糖コントロールと低血糖リスクのバランスを考慮しな

がら、患者個々の必要量に応じて投与する製剤である。Basal インスリン製剤による治療と同様に、患者の朝食前血糖値に基づく投与量調節を用いて血糖コントロールを最適化する。

IDegLira 臨床開発プログラムは、IDeg 及びリラグルチドの開発プログラムから得られたデータに基づいて構築されている。プログラムの詳細（IDegLira の薬物動態プロファイル特性を支持する IDegLira の試験を含む）は 2.7.2.1.2 を参照のこと。

IDegLira の臨床試験は、プロジェクト番号（NN9068）と固有の 4 桁の番号にて特定する。本臨床概要では、臨床試験は 4 桁の固有の番号「XXXX」を用いて「XXXX 試験」と表記する。

2.7.2.1.2 IDegLira の臨床薬理プログラムの概観

IDegLira 臨床開発プログラムは、IDeg 及びリラグルチドの開発プログラムから得られたデータに基づいて構築されている（2.7.2.1.1 参照）。IDegLira の新薬承認申請においては、IDegLira の臨床薬理試験をデータパッケージに含める。IDegLira プログラムの薬物動態に関する目的は、配合剤において IDeg 及びリラグルチドがお互いの薬物動態プロファイルにどの程度影響を及ぼすか（吸収速度及び吸収量）を評価することであった。このアプローチは 21 CFR 320.25(g)[1]〔及び最新版のバイオアベイラビリティ及び生物学的同等性に関する米国食品医薬品局（FDA）ガイダンス[2]〕ならびに欧州医薬品庁（EMA）の固定比率の配合剤に関するガイドライン[3]の要求に従ったものであった。加えて、これらのガイドライン [2,3] では信頼区間を用いた比較が推奨されている。そこで、3632 試験（海外第 1 相単回投与試験）は生物学的同等性を示す検出力を有していなかったが、事後（post-hoc）解析において、IDeg 及びリラグルチドの単剤に対する IDegLira の AUC 及び C_{max} の比、ならびにその 90%信頼区間（生物学的同等性の検討で通常使用される [1,3,4]）を算出し、評価した。本臨床概要では、3632 試験の信頼区間に基づく結果を提示する（2.7.2.3.2.1 参照）。計画された解析の結果は付録 2.7.2.5.2、統計手法の詳細は 2.7.2.1.3.7 を参照のこと。

信頼区間を用いた結果の解釈にあたっては、IDegLira が、IDeg 又はリラグルチドの単剤による治療や 2 剤併用の治療に単純に 1 対 1 で置き換わる治療となることを意図したものではない点に留意しなければならない。第 3 相試験で検討されたように、IDegLira は用量調節が必要な製剤であり、低用量で投与を開始し、その後最適な血糖コントロールを得られるよう個々の患者の朝食前血糖値に基づいて用量を調節する。

さらに、臨床薬理プログラムでは、FDA 及び EMA のガイドライン [3,5]に従って IDegLira の各成分の全般的な血糖コントロールに対する寄与を評価した。これらの評価は国内外の第 3 相試験（4183 試験及び 3697 試験）のデータに基づき行った。

また、製剤の開発（Module 2.7.1.1.2 参照）に関連して、海外の第 3 相試験で使用した製剤と市販予定製剤の生物学的同等性を評価した（生物学的同等性試験である 4026 試験の詳細は Module 2.7.1 参

照）。なお、国内第 3 相臨床試験では、国内市販予定製剤と同一の製剤を用いた（Module 2.7.1.1.2 参照）。

IDegLira の臨床薬理特性の検討に用いた臨床試験を以下に示す。

4183 試験：

本試験は、日本人 2 型糖尿病患者を対象とし IDegLira と IDeg 及びリラグルチドの単剤を比較した treat-to-target の第 3 相臨床試験（本試験の詳細は Module 2.7.3.1.2 参照）であり、本試験の薬物動態データに基づき母集団薬物動態解析を実施した。本母集団薬物動態解析では、本試験の IDegLira の用量範囲（50 用量ステップまで）における定常状態での薬物動態（曝露量の用量比例性を含む）を評価した。また、本解析から、IDegLira の各成分に対する共変量の影響に関する情報が得られ、IDegLira の各成分の血糖コントロール全般に対する効果の評価（曝露量 - 反応関係の解析）が裏付けられた。なお、本試験で用いた IDegLira の配合比率（1 mL あたり IDeg 100 単位とリラグルチド 3.6 mg）は市販予定製剤と同じである。

3632 試験：

本試験は、非日本人健康被験者 24 例を対象とした、IDegLira の安全性、忍容性及び薬物動態（相対的バイオアベイラビリティを含む）を、IDeg 及びリラグルチドの単剤の投与、ならびにこれらの同時投与（以降、IDeg+リラグルチド同時投与）と比較する、単回投与、4 期クロスオーバー試験であった。本試験のデザインを図 2.7.2.1-1 に示す。なお、本試験で用いた IDegLira の配合比率（1 mL あたり IDeg 100 単位とリラグルチド 3.6 mg）は市販予定製剤と同じである。

3697 試験：

本試験は、IDegLira と IDeg 及びリラグルチドの単剤を比較した treat-to-target の海外第 3 相臨床試験（本試験の詳細は 3697 試験の治験総括報告書 Module 5.3.5.1 参照）であり、本試験の薬物動態データに基づき母集団薬物動態解析を実施した。本母集団薬物動態解析では、本試験の IDegLira の用量範囲（50 用量ステップまで）における定常状態での薬物動態（曝露量の用量比例性を含む）を評価した。また、本解析から、IDegLira の各成分に対する共変量の影響に関する情報が得られ、IDegLira の各成分の血糖コントロール全般に対する効果の評価（曝露量 - 反応関係の解析）が裏付けられた。本試験では、標準食摂取後の食後の反応を評価するサブ試験を行った。なお、本試験で用いた IDegLira の配合比率（1 mL あたり IDeg 100 単位とリラグルチド 3.6 mg）は市販予定製剤と同じである。

4026 試験：

本試験は、非日本人健康被験者 50 例を対象とした、IDegLira の 2 つの製剤〔市販予定製剤（IDegLira V2）と海外の一部の第 3 相試験で使用した製剤（IDegLira B5）〕の生物学的同等性を検討する、単回投与、2 期クロスオーバー試験であった（Module 2.7.1.1.2 参照）。検討したいずれの製剤も、

IDegLira の配合比率（1 mL あたり IDeg 100 単位とリラグルチド 3.6 mg）は、第 3 相臨床試験及び市販予定の製剤と同じである。

さらに、以下の試験では、IDegLira の異なる配合比率の製剤について検討した。

3871 試験：

本試験は、非日本人健康被験者 24 例を対象とした、異なる比率（1 mL あたり IDeg 100 単位とリラグルチド 6.0 mg）の IDegLira の薬物動態（相対的バイオアベイラビリティを含む）、安全性及び忍容性を、IDeg 及びリラグルチドの単剤の投与と比較する、単回投与、3 期クロスオーバー試験であった。

当該配合比率（1 mL あたり IDeg 100 単位／リラグルチド 6.0 mg）の製剤は第 3 相臨床試験では検討しなかった。これは、前述の配合比率（1 mL あたり IDeg 100 単位とリラグルチド 3.6 mg）の製剤において、期待された臨床アウトカムが達成されたためであった。このため、3871 試験の詳細及び結果は本臨床概要には記載しないこととする。当該試験の詳細は付録 2.7.2.5.1 及び付録 2.7.2.5.2、ならびに 3871 試験の治験総報告書（Module 5.3.1.2）を参照のこと。

なお、各治験総括報告書では、IDegLira の過去に使用したプロジェクト名（GIC：GLP-1 and insulin combination の略）や、IDeg の過去の名称 SIBA（soluble insulin basal analog の略）の用語を用いている場合がある。

IDeg 及びリラグルチドの開発プログラムで実施された *in vitro* 試験（*in vitro* の代謝、タンパク結合及び薬物相互作用の検討）は、IDegLira の開発プログラムを支持するものであった。このため、IDegLira の臨床開発プログラムではヒト生体試料を用いるさらなる試験は行わなかった。IDeg 及びリラグルチドで実施された *in vitro* 試験は十分と考えられた。

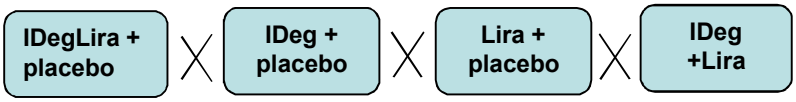
2.7.2.1.3　臨床薬理試験のデザインの特徴及びデータ解析

2.7.2.1.3.1　試験デザイン、盲検化及び無作為割り付け

4183 試験は、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした、52 週間、多施設共同、無作為割り付け、3 群並行、非盲検試験であった。被験者は、3 つの治療（IDegLira、IDeg 又はリラグルチドの投与）のいずれかに 1：1：1 の比率で無作為割り付けされた。血清 IDeg 濃度及び血漿リラグルチド濃度のための血液検体は、試験期間中の計 6 回の来院（Week 2、8、16、26、44 及び 52）で採取した〔4183 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）、Table 9-4、4183 試験の Population PK and Exposure-Response Analysis（Module 5.3.3.5）、Section 1.3.1 参照〕。

3632 試験は、非日本人健康男性被験者を対象とした、IDegLira、IDeg 及びリラグルチドを比較する、1 施設、単回投与、無作為割り付け、二重盲検、ダブルダミー、多期クロスオーバー試験であった。本試験の主要目的は、IDegLira の安全性及び忍容性を検討することであった。加えて、IDeg 及びリラグルチド（同時投与及び各単剤の個別投与）と比較して、IDegLira の相対的バイオアベイラビリティ、薬

物動態及び薬力学的作用の特性を検討した（図 2.7.2.1-1）。盲検化（二重盲検）のため、4 つの投与期間のうちの 3 期でプラセボの単回同時投与を行った。盲検性の確保は、本試験の他の業務に関与できない施設の薬剤師が、ノボ ノルディスク社の無作為割り付けスキームに従い治験薬を用意することで確実にした。



IDeg: insulin degludec, Lira: liraglutide

図 2.7.2.1-1　　3632 試験のデザイン

4026 試験は、非日本人健康被験者を対象とした、1 施設、無作為割り付け、二重盲検、単回投与、2 期クロスオーバー、生物学的同等性試験であった。被験者は、2 つの投与順序のうち 1 つに均等に無作為割り付けされた。2 回の投与来院の間には 7～15 日間の wash-out 期間を設けた。

3697 試験は、2 型糖尿病患者を対象とした、26 週間、国際共同、多施設共同、無作為割り付け、3 群並行、非盲検、 treat-to-target、海外第 3 相臨床試験であった。被験者は、IDegLira、IDeg 又はリラグルチドの投与に 2：1：1 の比率で無作為割り付けされた。

すべての臨床試験は、医薬品の臨床試験の実施の基準[6]を遵守して実施された。

2.7.2.1.3.2　　試験対象集団

IDegLira の薬物動態及び薬力学的作用の特性は、健康被験者〔3632 試験（男性被験者のみ）及び 4026 試験（薬物動態エンドポイントのみ）〕を対象として検討された。加えて、2 型糖尿病患者を対象として（4183 試験：国内試験、3697 試験：海外試験）、母集団薬物動態解析に基づく薬物動態を検討した。

2.7.2.1.3.3　　IDegLira の投与量

3632 試験及び 4026 試験では、IDegLira 単回投与の用量は、リラグルチドの用量が 0.6 mg となるように選択した。したがって、両試験では IDegLira の 17 用量ステップ（1 mL あたり IDeg 100 単位／リラグルチド 3.6 mg の製剤のため IDeg 17 単位及びリラグルチド 0.61 mg を含有）を検討した。3632 試験では、IDeg 及びリラグルチドの単剤の投与量は、IDegLira（IDeg 17 単位、リラグルチド 0.6 mg）に含まれる用量と同一となるよう設定した。

4183 試験及び 3697 試験では、IDegLira 及び IDeg（1 日 1 回投与）については、推奨開始用量を 10 用量ステップ（IDeg 10 単位、リラグルチド 0.36 mg）及び 10 単位とし、朝食前血糖値 4.0～5.0 mmol/L（72～90 mg/dL）を目標に 1 週間に 2 回投与量を調節した。IDegLira の最高用量は 50 用量ステップ（IDeg 50 単位、リラグルチド 1.8 mg）とし、IDeg には最高用量は設定しなかった。4183 試験では、リ

ラグルチドの投与は 0.3 mg／日から開始し、その後は最高用量の 1.8 mg／日まで 1 週間ごとに 0.3 mg ずつ漸増した。3697 試験では、リラグルチドの投与は海外の承認用法・用量に従った。4183 試験の投与終了時の平均投与量は、IDegLira は 28 用量ステップ（IDeg 28 単位、リラグルチド 1.0 mg に相当）、IDeg は 35 単位及びリラグルチドが 1.8 mg であった。投与量調節及び投与量の結果の詳細は Module 2.7.3.1.2.7 及び Module 2.7.3.4.2.1 を参照。

2.7.2.1.3.4 測定方法

測定方法を表 2.7.2.1-1 に示す。これらは、ノボ ノルディスク社が開発及びバリデーションを行った後、開発業務受託機関である Celerion（IDeg の測定方法）及び Huntingdon Life Science（リラグルチドの測定方法）（ただし、4026 試験及び 4183 試験は InVentiv Health Clinical Lab Inc.）がバリデーションを行った。詳細については Module 2.7.1.1.4 を参照のこと。

表 2.7.2.1-1 測定方法

Substance	Method	Medium	Lower limit of quantification
IDeg	ELISA	Serum	20 pmol/L
Lira	ELISA	Plasma	30 pmol/L

Abbreviations: ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; IDeg = insulin degludec; Lira = liraglutide.

2.7.2.1.3.5 薬力学的作用の評価方法

グルコース注入速度プロファイル

3632 試験（IDegLira と IDeg 及びリラグルチドとを比較）では、健康被験者の安全性のため、治験薬単回投与後に、血中グルコースレベルの目標値を 5.0 mmol/L（90 mg/dL）としたグルコースクランプを実施した。結果は 3632 試験の治験総括報告書（Module 5.3.1.2, Section 11.4.1.2）を参照のこと。

2.7.2.1.3.6 主なエンドポイント

薬物動態

健康被験者における単回投与後の IDegLira の各成分の薬物動態特性は、標準的な薬物動態のエンドポイント（血清 IDeg 濃度及び血漿リラグルチド濃度-時間推移曲線に基づく）を用いて評価した。

本臨床概要では、3632 試験の主な薬物動態のエンドポイント（$AUC_{0\text{-}inf}$、C_{max} 及び t_{max}）を本文中に提示し、その他の薬物動態のエンドポイントは付録 2.7.2.5.2 に示す。

4026 試験の IDegLira の 2 製剤間の生物学的同等性を検討するプライマリーエンドポイントは、IDegLira の各成分の $AUC_{0\text{-}tz}$ 及び C_{max} であった。このプライマリーエンドポイントの結果は Module 2.7.1.3.2、すべての薬物動態のエンドポイントは付録 2.7.2.5.2 に示す。

リラグルチドの薬物動態のエンドポイントは、72 時間の血漿中濃度-時間推移曲線から算出した。また、IDeg は曝露時間が長いことから、IDeg の薬物動態のエンドポイントは、投与後 96 時間（3632 試験）及び 120 時間（4026 試験）の血清中濃度-時間推移曲線から算出した。エンドポイントはノンコンパートメント法を用いて算出した。AUC のエンドポイントは、線形台形法により、濃度の実測値及び検体採取した時点を用いて算出した。$AUC_{0\text{-}inf,\ SD}$ のエンドポイント（3632 試験）は、投与後 0 時間から最後の定量可能な測定時点における濃度推移曲線下面積と、最後の定量可能な測定時点から無限大時間における指数曲線下面積の和として算出した。

データの取扱いはノボ ノルディスク社の手順書に従って実施され、エンドポイントや統計解析からのデータ及び／又は被験者の除外に関するすべての決定は、割り付けコード解除及び統計解析の実施前（すなわち、治療に関して盲検下の状態）に行われた。

2.7.2.1.3.7　統計解析

薬物動態

3632 試験の薬物動態に関する目的は、IDeg 及びリラグルチドについて、IDegLira の成分として投与した時と各単剤を投与した時の、相対的バイオアベイラビリティを推定することであった。計画された解析は有意水準 5%の両側検定に基づいた（対応する 95%信頼区間を提示）。さらに、生物学的同等性の評価で通常用いる信頼区間のアプローチ[1,3,4]に従い、事後的に 90%信頼区間を算出した。$AUC_{IDeg,0\text{-}inf,SD}$、$AUC_{lira,0\text{-}inf,SD}$、$C_{max,IDeg,SD}$ 及び $C_{max,lira,SD}$ は対数変換し、投与法及び時期を固定効果、被験者を変量効果とし、誤差項に正規性を仮定した正規線形混合モデルを用いて解析した。投与法間の差の推定値をもとのスケールに逆変換し、投与法間の比を信頼区間とともに示した〔3632 試験の治験総括報告書（Module 5.3.1.2）、Section 11.4.1〕。本臨床概要では 90%信頼区間による結果を提示する。95%信頼区間の結果は付録 2.7.2.5.1 を参照のこと。

IDeg の薬物動態エンドポイントについて、以下の投与法間の比を推定した：

- IDegLira の一部として投与した時の IDeg と、IDeg 単剤投与時の IDeg
- IDegLira の一部として投与した時の IDeg と、IDeg+リラグルチド同時投与時の IDeg
- IDeg+リラグルチド同時投与時の IDeg と、IDeg 単剤投与時の IDeg

リラグルチドの薬物動態エンドポイントについて、以下の投与法間の比を推定した：

- IDegLira の一部として投与した時のリラグルチドと、リラグルチド単剤投与時のリラグルチド
- IDegLira の一部として投与した時のリラグルチドと、IDeg+リラグルチド同時投与時のリラグルチド
- IDeg+リラグルチド同時投与時のリラグルチドと、リラグルチド単剤投与時のリラグルチド

4026 試験について、co-primary エンドポイント（$AUC_{IDeg,0\text{-}tz}$、$AUC_{Lira,0\text{-}tz}$、$C_{max,IDeg}$及び$C_{max,Lira}$）は対数変換し、分散分析法を用いて解析した。各エンドポイントの統計モデルには、製剤、時期、投与順序及び投与順序内の被験者を固定効果として含めた。4 つの co-primary エンドポイントのすべてにおいて 2 製剤間の比の 90%信頼区間が 0.80～1.25 の範囲に完全に含まれた場合、生物学的同等性が示されることとした。

薬物動態のプライマリーエンドポイント及びセカンダリーエンドポイントの定義及び解析の詳細については、4026 試験及び 3632 試験の治験総括報告書の（Module 5.3.1.2）、Section 9.7 を参照のこと。

2.7.2.1.3.8　母集団薬物動態解析

日本人 2 型糖尿病患者において、IDegLira とその成分（IDeg とリラグルチド）の臨床用量での定常状態における薬物動態特性を比較するため、4183 試験の薬物動態データを用いた母集団薬物動態解析を行った〔4183 試験（Module 5.3.3.5）Population PK and Exposure-Response Analysis 参照〕。IDegLira の母集団薬物動態解析は、EMA 及び FDA のガイドライン[7, 8]に従って実施した。

母集団薬物動態解析の目的は、IDegLira 投与後の IDeg 及びリラグルチド薬物動態を評価することであり、検討項目は以下のとおりであった。

- 母集団薬物動態解析モデルから算出した IDegLira 投与後の IDeg 及びリラグルチドの $AUC_{0\text{-}24h,SS}$ の用量比例性
- IDeg 及びリラグルチドの曝露量（IDegLira の投与、IDeg 及びリラグルチドの単剤の投与を含む）に対する事前に規定した共変量の影響

用量比例性

4183 試験の母集団薬物動態データを用いて用量比例性を評価した。これにより、本試験の IDegLira の用量範囲における用量比例性を評価することが可能であった。

以下の 2 つの母集団薬物動態解析モデルを比較することで、用量比例性を評価した。

- 見かけのクリアランス（CL/F）が用量に依存する（dose dependency）と仮定したモデル
- Dose dependency を仮定しないことを除き上記と同一のモデル（完全な用量比例性を仮定）

Dose dependency を含めたモデルは、曝露量 - 用量の傾きの平均とその 90%信頼区間の推定に用いた。この 90%信頼区間を dose dependency を含めないモデルで推定した 0.80～1.25 の生物学的同等性の基準範囲と比較することにより用量比例性を評価した。

詳細は、4183 試験（Module 5.3.3.5）Population PK and Exposure-Response Analysis を参照のこと。

3697 試験では、同様の母集団薬物動態解析及び用量比例性の評価が行われた。詳細は、3697 試験（Module 5.3.3.5）Modelling Report Population Pharmacokinetic Analysis を参照のこと。

共変量の解析

事前に規定した検証的なアプローチを用いて、薬物動態に対する共変量の影響を検討した[9]。事前に規定した共変量に関し、IDeg 及びリラグルチドの CL/F（すなわち AUC）に対する影響を、4183 試験のデータを用いて評価した。事前に規定した共変量は、治療（IDegLira 群、IDeg 群又はリラグルチド群）、年齢グループ、性別及び体重であった。

共変量の CL/F に対する影響は、4183 試験のデータを用いて IDeg の CL/F（IDeg と IDegLira のデータを使用）とリラグルチドの CL/F（リラグルチドと IDegLira のデータを使用）で別々に評価した。この手法は、薬物動態が製剤（固定比率の配合剤、IDeg 又はリラグルチド）には依存しないために採用された。IDeg 及びリラグルチドに対する IDegLira のバイオアベイラビリティは、製剤を共変量として含めることにより考慮された。

共変量の影響の解析では、参照被験者に対する比（平均）と 90%信頼区間を提示した。参照被験者は、65 歳未満の女性で体重が中央値の被験者とした。90%信頼区間が事前に規定した生物学的同等性の基準範囲（0.80～1.25）に含まれない場合に、その共変量は薬物動態（AUC）に影響する可能性があると判断した。

詳細は、4183 試験（Module 5.3.3.5）Population PK and Exposure-Response Analysis を参照のこと。

3697 試験では同様の共変量の解析が行われた。詳細は、3697 試験（Module 5.3.3.5）Modelling Report Population Pharmacokinetic Analysis を参照のこと。

2.7.2.1.3.9　用量-反応関係及び曝露量-反応関係

4183 試験のデータを用いて、HbA1c に対する効果と用量又は曝露量との関係に基づき、用量-反応関係及び曝露量-反応関係を評価した。IDegLira、IDeg 及びリラグルチドの単剤について、定常状態における投与後 24 時間（1 回の投与間隔）の IDeg 及びリラグルチドの AUC を曝露量とした。HbA1c の曝露量-反応関係解析のデータセットは、母集団薬物動態解析〔2.7.2.1.3.8 又は 4183 試験（Module 5.3.3.5）Population PK and Exposure-Response Analysis を参照〕で使用した薬物動態データセットとした。結果の解釈に際しては、IDeg 及び IDegLira の投与量は、同一の血糖値目標を用いて被験者ごとに調節されたものであるため（2.7.2.1.3.3）、すべての用量及び曝露量にわたって、反応はおおむね一定であることを考慮する必要がある。

3697 試験では同様の用量-反応関係及び曝露量-反応関係の解析が行われた。詳細は、3697 試験（Module 5.3.3.5）Modelling Report Population Pharmacokinetic Analysis を参照のこと。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

臨床薬理試験及び臨床薬理を評価した第 3 相臨床試験の一覧（各試験の特徴及び結果の叙述を含む）を付録 2.7.2.5.1 に提示する。また、各試験の治験総括報告書（Module 5）参照先も付録 2.7.2.5.1 に提示する。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 薬物動態及び薬力学的作用の特性の結論

IDegLira の臨床薬理プログラムでは、IDegLira と各成分（IDeg 及びリラグルチドの単剤）の薬物動態を比較した。本項では IDegLira 臨床薬理プログラムにおける成績を要約する。詳細については 2.7.2.3.2 及び 2.7.2.3.2.3 を参照のこと。

薬物動態

単回投与の海外試験（3632 試験）では、IDeg 及びリラグルチドのバイオアベイラビリティは、IDegLira 投与後と、IDeg 及びリラグルチドの単剤の投与後で同様であった。

母集団薬物動態解析（4183 試験）に基づき、IDegLira の投与により、定常状態での 24 時間にわたる IDeg 及びリラグルチドの血清／血漿濃度プロファイルが示された。この結果は、1 日 1 回投与を支持する結果であり、また、これまでに得られている定常状態での IDeg 及びリラグルチドの単剤の薬物動態の所見と一致していた（2.7.2.1.1 参照）。IDegLira の全用量範囲において、IDegLira の各成分について、薬物動態に影響するような用量線形性からの乖離は認められなかった。これまでに確立された IDeg 及びリラグルチドの用量線形性が IDegLira においても確認されたことから、IDeg 及びリラグルチドの各単剤と比較した、IDegLira 中の IDeg 及びリラグルチドの曝露量は、IDegLira の全用量範囲において一定であると推測された。

IDeg の曝露量に対する、共変量〔治療（IDegLira 群及び IDeg 群）、年齢グループ、性別及び体重〕の影響は認められなかった。リラグルチドの曝露量に関しては、予測されたとおり、体重が大きくなると曝露量が減少するという、曝露量への体重の影響が認められた。また、女性に比べ男性でリラグルチドの曝露量は少なかった。リラグルチドの曝露量に対する、年齢グループ及び治療（IDegLira 群及びリラグルチド群）の影響は認められなかった。共変量の解析結果は、これまでに得られている IDeg 及びリラグルチドの単剤の結果と一致していた。

IDegLira は、Basal インスリン製剤と同様に、個々の患者の必要量に合わせて投与量を調節する製剤である（すなわち、IDeg 又はリラグルチドの単剤による治療や 2 剤併用の治療に単純に 1 対 1 で置き換わる製剤ではない）。この点を考慮すると、IDegLira として IDeg とリラグルチドを投与しても、IDeg 及びリラグルチドの薬物動態に臨床的に意味のある変化はないと考えられた。このことは、第 3 相臨床試験の有効性及び安全性の結果からも支持された（有効性は Module 2.7.3、安全性は Module 2.7.4 を参照のこと）。

用量-反応関係及び曝露量-反応関係

4183 試験のデータを用い、日本人 2 型糖尿病患者における IDegLira の曝露量-反応関係を検討した。用量-反応及び曝露量-反応について、HbA1c のベースラインからの変化量と IDeg 及びリラグルチドの

用量／曝露量（モデルで推定された定常状態での AUC に基づく）との関係を解析した。IDegLira の全用量／曝露量範囲において、HbA1c の低下は、IDeg 及びリラグルチドの単剤と比較して IDegLira で一貫して大きかった。IDegLira の血糖降下作用は IDeg とリラグルチドの効果を併せたものであり、IDegLira の全用量／曝露量範囲にわたって各成分が全般的な血糖コントロールへ寄与していた。

2.7.2.3.2 薬物動態の特性

2.7.2.3.2.1 単回投与後の薬物動態特性

すべての単回投与試験における薬物動態エンドポイントの概要は付録 2.7.2.5.2 に示す。

生物学的同等性試験である 4026 試験の主な薬物動態エンドポイントの結果は Module 2.7.1.3.2 に要約する。

3632 試験では IDegLira の大腿部への単回皮下投与後の薬物動態特性を評価した。本試験は、外国人健康男性被験者 24 例を対象とした、無作為割り付け、二重盲検、プラセボを用いたダブルダミー、4 期クロスオーバー試験であった。

本試験では、IDegLira と、IDeg 及びリラグルチドの単剤の投与（個別投与又は同時投与）を比較した。

- IDegLira（IDeg 17 単位／リラグルチド 0.6 mg）
- IDeg 単剤（17 単位）
- リラグルチド単剤（0.6 mg）
- IDeg（17 単位）及びリラグルチド（0.6 mg）それぞれを同時に投与（以降、IDeg+リラグルチド同時投与）

試験デザインの詳細については 2.7.2.1.3.1 を参照のこと。

単回投与後の血清 IDeg 濃度－時間プロファイルを図 2.7.2.3-1 に示す。IDeg の全般的な薬物動態プロファイルは、IDegLira 投与後と IDeg 単剤投与後（単剤のみの投与、IDeg+リラグルチド同時投与のいずれも）で同様であった（表 2.7.2.3-1、$AUC_{0\text{-inf,IDeg,SD}}$、$C_{max,IDeg,SD}$ 及び $t_{max,IDeg,SD}$ 参照）。IDeg の $t_{max,IDeg,SD}$ は、IDegLira 投与後と IDeg 単剤投与後（単剤のみの投与、IDeg+リラグルチド同時投与のいずれも）で同程度であった（表 2.7.2.3-1）。

IDeg 単剤投与後に対する、IDegLira 投与後の IDeg の相対的バイオアベイラビリティ（$AUC_{0\text{-inf,IDeg,SD}}$ の比）は 1.03（90%信頼区間：0.99; 1.07）であり、生物学的同等性の基準を満たした。この結果は、IDeg+リラグルチド同時投与と IDegLira 投与との比較でも同様であった（表 2.7.2.3-2）。

IDeg 単剤投与後に対する、IDegLira 投与後の IDeg の $C_{max,IDeg,SD}$ の比は 1.12（90%信頼区間：0.99; 1.27）であった。生物学的同等性の基準範囲の上限を超えており、IDegLira 投与後で $C_{max,IDeg,SD}$ が 12%高かった（表 2.7.2.3-2）。IDeg+リラグルチド同時投与後に対する、IDegLira 投与後の IDeg の

$C_{max,IDeg,SD}$ の比は 1.04（90%信頼区間：0.92; 1.18）であり、生物学的同等性の基準を満たした（表 2.7.2.3-2）。

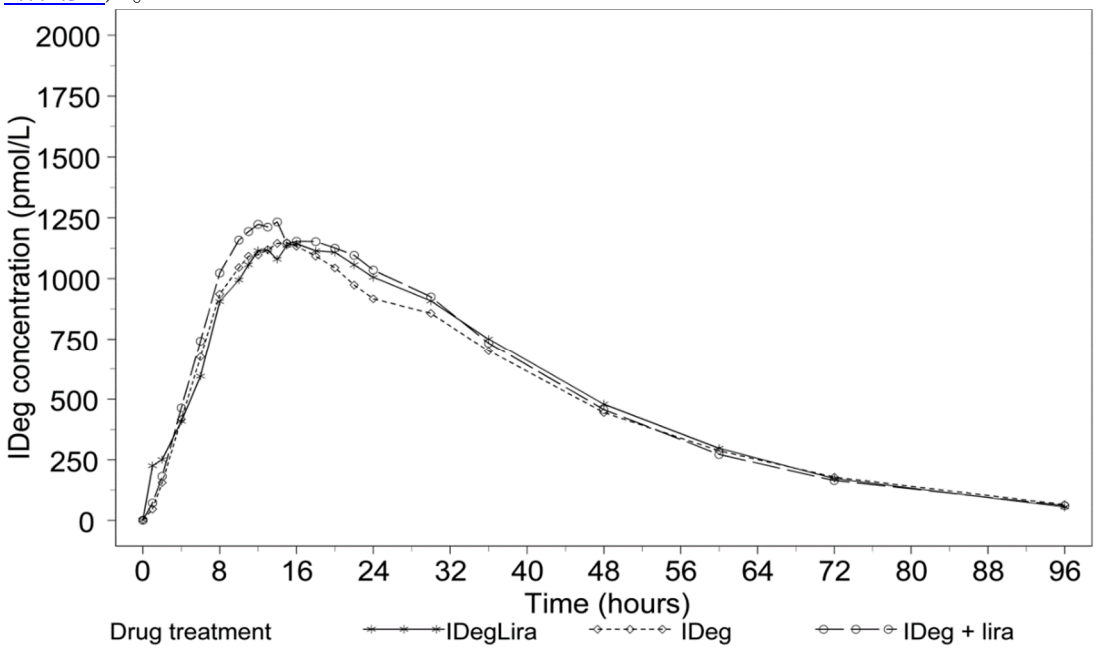


図 2.7.2.3-1　　単回投与後（17 単位）の平均 IDeg 濃度（3632 試験）

表 2.7.2.3-1　　単回投与後（17 単位）の IDeg の薬物動態エンドポイント（3632 試験）

Treatment	N	$AUC_{IDeg,0-\infty,SD}$ (pmol·h/L) Geom. mean (CV%)	$C_{max,IDeg,SD}$ (pmol/L) Geom. mean (CV%)	$t_{max,IDeg,SD}$ (h) Median (CV%)
IDeglira	24	50231 (15.1)	1339 (43.3)	15.5 (37.78)
IDeg	24[a]	48837 (12.4)	1195 (22.0)	13.5 (26.19)
IDeg + lira	24	51177 (13.6)	1285 (31.4)	14.0 (28.38)

Trial 3632: IDegLira fixed ratio of 100 units IDeg and 3.6 mg liraglutide per mL. N: number of subjects contributing to the analysis; [a] 23 subjects for the AUC (one subject was excluded as the predicted part of the AUC exceeded 20% of the total AUC); Geom. mean: geometric mean; CV%: coefficient of variation in %.

表 2.7.2.3-2　　単回投与後（17 単位）の IDeg に関する $AUC_{0-\infty}$ and C_{max}の投与法間の比（3632 試験）

Treatment / Comparison	Estimate	90% CI*
$AUC_{0-\infty,IDegSD}$		
Treatment ratio		
IDegLira / IDeg	1.03	(0.99 ; 1.07)
IDegLira / IDeg + Lira	0.98	(0.95 ; 1.02)
IDeg + Lira / IDeg	1.05	(1.01 ; 1.09)
$C_{max,IDeg,SD}$		
Treatment ratio		
IDegLira / IDeg	1.12	(0.99 ; 1.27)
IDegLira / IDeg + Lira	1.04	(0.92 ; 1.18)
IDeg + Lira / IDeg	1.08	(0.95 ; 1.22)

Trial 3632: IDegLira fixed ratio of 100 units IDeg and 3.6 mg liraglutide per mL. **post hoc* analysis.
IDeg: insulin degludec; Lira: liraglutide; IDegLira: insulin degludec/liraglutide.

単回投与後の血漿リラグルチド濃度－時間プロファイルを図 2.7.2.3-2 に示す。

リラグルチドのプロファイルの形状は IDegLira 投与後とリラグルチド単剤投与後でおおむね同様であったが、リラグルチドの $AUC_{0\text{-}inf,lira,SD}$ 及び $C_{max,lira,SD}$ は、リラグルチド単剤投与後（単剤のみの投与、IDeg+リラグルチド同時投与のいずれも）と比較して、IDegLira 投与後で低かった。リラグルチドの $t_{max,lira,SD}$ は、IDegLira 投与後と IDeg 単剤投与後（単剤のみの投与、IDeg+リラグルチド同時投与のいずれも）で同程度であった（表 2.7.2.3-3）。

IDegLira 投与後のリラグルチドの相対的バイオベイラビリティ（$AUC_{0\text{-}inf,Lira,SD}$ の比）は 0.89（90%信頼区間：0.82; 0.96）であり、生物学的同等性の基準を満たした。この結果は、IDeg+リラグルチド同時投与と IDegLira 投与との比較でも同様であった（表 2.7.2.3-4）。

リラグルチド単剤投与後に対する、IDegLira 投与後のリラグルチドの $C_{max,Lira,SD}$ の比は 0.77（90%信頼区間：0.68; 0.87）であった。生物学的同等性の基準範囲の下限を下回っており、IDegLira 投与後で $C_{max,lira,SD}$ が 23%低かった。この結果は、IDeg+リラグルチド同時投与と IDegLira 投与との比較でも同様であった（表 2.7.2.3-4）。

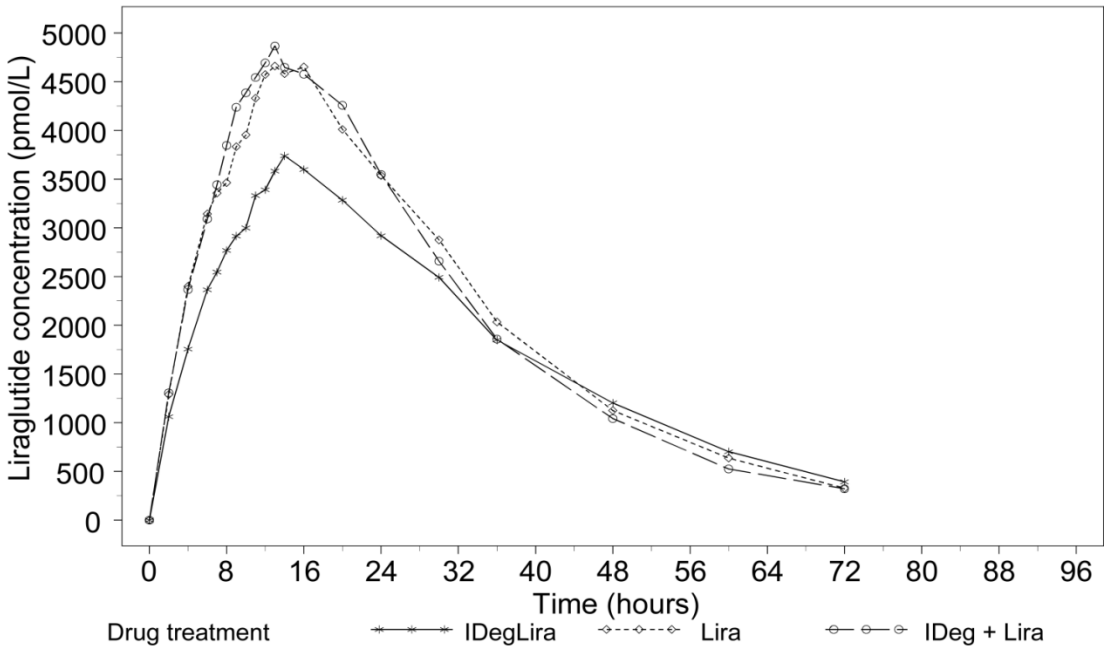


図 2.7.2.3-2　　単回投与後（0.6 mg）の平均リラグルチド濃度（3632 試験）

表 2.7.2.3-3　　単回投与後（0.6 mg）のリラグルチドの薬物動態エンドポイント（3632 試験）

Treatment	N	$AUC_{lira,0-\infty SD}$ (pmol·h/L) Geom. mean (CV%)	$C_{max,lira,SD}$ (pmol/L) Geom. mean (CV%)	$t_{max,lira,SD}$ (h) Median (CV%)
IDeglira	24	136859 (30.0)	3943 (46.4)	14.0 (24.55)
Lira	24	154472 (29.0)	5133 (38.4)	13.0 (22.70)
IDeg + lira	24	152922 (26.1)	5296 (35.1)	13.0 (20.49)

Trial 3632: IDegLira fixed ratio of 100 units IDeg and 3.6 mg liraglutide per mL.

N: number of subjects contributing to the analysis; Geom. mean: geometric mean; CV%: coefficient of variation in %.

表 2.7.2.3-4　　単回投与後（0.6 mg）のリラグルチドに関する $AUC_{0-\infty}$ and C_{max}の投与法間の比（3632 試験）

Treatment / Comparison	**Estimate**	90% CI*
$AUC_{0-\infty,lira,SD}$		
Treatment ratio		
IDegLira / Lira	0.89	(0.82 ; 0.96)
IDegLira / IDeg + Lira	0.89	(0.83 ; 0.97)
IDeg + Lira / Lira	0.99	(0.92 ; 1,07)
$C_{max,lira,SD}$		
Treatment ratio		
IDegLira / Lira	0.77	(0.68 ; 0.87)
IDegLira / IDeg + Lira	0.74	(0.66 ; 0.84)
IDeg + Lira/ Lira	1.03	(0.91 ; 1.16)

Trial 3632: IDegLira fixed ratio of 100 units IDeg and 3.6 mg/ liraglutide per mL. * *post hoc* analysis.
IDeg: insulin degludec; Lira: liraglutide; IDegLira: insulin degludec/liraglutide. SD: single-dose.

IDegLira は、Basal インスリン製剤と同様に、個々の患者の必要量に合わせて投与量を調節する製剤である（すなわち、IDeg 又はリラグルチドの単剤による治療や 2 剤併用の治療に単純に 1 対 1 で置き換わる製剤ではない）。この点を考慮すると、IDegLira 投与と IDeg 又はリラグルチドの単剤の投与との間でみられた薬物動態のわずかな違いは、臨床的に問題となるものではないと考えられた。このことは、第 3 相臨床試験の有効性及び安全性の結果からも支持された（有効性は Module 2.7.3、安全性は Module 2.7.4 を参照のこと）。

2.7.2.3.2.2　　日本人 2 型糖尿病患者における定常状態での薬物動態特性

定常状態における IDegLira の薬物動態プロファイルは、4183 試験の IDegLira の最高用量（IDeg 50 単位、リラグルチド 1.8 mg）及び全被験者の平均投与量における $AUC_{0-24h,ss}$、C_{avg}及び C_{max} の推定値に基づき評価した。参照被験者に関し、IDegLira の投与量で調整した定常状態における濃度－時間プロファイル（24 時間の投与間隔）を、4183 試験の母集団薬物動態モデルに基づきシミュレーションした。参照被験者の定義は 2.7.2.1.3.8 を参照のこと。

IDeg とリラグルチドについて、それぞれ母集団薬物動態解析を実施した。IDeg のデータには、4183 試験の IDegLira 群及び IDeg 群の被験者計 546 例から得られた 3098 の観測値が含まれ、リラグルチドのデータには、IDegLira 群及びリラグルチド群の被験者計 547 例から得られた 3140 の観測値が含まれた。

母集団薬物動態解析には、Hu et al.[10]による記載に従ったフルモデルアプローチのプロセスを用いた。このアプローチは、共変量を含まないベースモデルでの推定及び検討したすべての共変量を含むフル

モデルでの推定で構成されている。IDegLira の各成分について、有意な共変量のみを含めた最終モデルを推定した。フルモデルは共変量の評価に用い、最終モデルはシミュレーションに用いた。

ベースモデルは、吸収速度定数（ka）、クリアランス（CL/F）及び分布容積（V/F）をパラメータとした、一次吸収を伴う一次消失の 1-コンパートメントモデルである。このモデルは、過去に IDeg 及びリラグルチドそれぞれで得られた結果に基づき選択した。なお、吸収プロセスに関する情報が限られていたため、吸収速度定数は、過去のフル薬物動態プロファイルでの薬物動態モデルから算出された値に固定した（IDeg：0.0382 h-1、リラグルチド：0.0704 h-1）。

事前に規定した共変量の影響は、IDeg 及びリラグルチドそれぞれについて、すべての共変量を含めたフルモデルで評価した。クリアランスに対しては、すべての共変量についてその影響を評価した。分布容積に対しては体重の影響についてのみ評価した。4183 試験の薬物動態データはスパースであったため、分布容積に対する影響をすべての共変量について評価することはできなかった。体重を除き、共変量の影響はすべてカテゴリカル変数で評価した（体重は allometric approach[10] で評価）。最終モデルは、標準的な適合度プロット、薬物動態パラメータの推定値の評価、変量効果に対する縮小の評価、visual predictive check 及び大きい残差を有するデータを除いた感度分析によって評価した。

事前に規定した共変量は以下のとおりであった：

- ベースライン時の年齢（65 歳未満、65 歳以上）
- ベースライン時の体重
- 性別
- 治療（IDegLira、IDeg、リラグルチド）

カテゴリカル変数の共変量では、各カテゴリに 20 例以上を必須とした。

フルモデルはすべての共変量を一度で推定し、続いて尤度プロファイリングを用いて各共変量の信頼区間を算出した。個々の CL/F（推定値）を用いて、定常状態の 1 回の投与間隔における曝露量（AUC）を算出した。その結果は、各共変量カテゴリについて、参照被験者に対する用量で補正した平均曝露量の比の平均とその 90%信頼区間で示した。参照被験者は、IDegLira の各成分を投与した 65 歳未満の女性で体重が中央値の被験者とした。90%信頼区間が生物学的同等性の基準範囲（0.80～1.25）に含まれない場合に、その共変量は影響する可能性があると判断した。

詳細は 4183 試験（Module 5.3.3.5）Population PK and Exposure-Response Analysis を参照のこと。

IDeg

4183 試験における IDegLira 群の最高用量（IDeg 50 単位、リラグルチド 1.8 mg、到達した被験者のみ）、ならびに IDegLira 群及び IDeg 群の全被験者の平均投与量における、$AUC_{0–24h,ss}$、C_{avg} 及び C_{max}

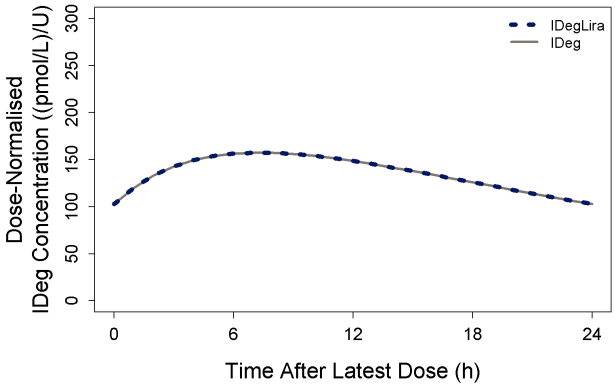
〔平均値及び変動係数（CV%）〕を推定した（表 2.7.2.3-5）。IDegLira 投与後及び IDeg 単剤投与後における定常状態での IDeg 濃度 - 時間プロファイル（投与量で調整）を図 2.7.2.3-3 に示す。

IDegLira 投与後における定常状態での IDeg 濃度 - 時間プロファイルは平坦で、曝露量は 1 回の投与間隔（24 時間）を通しておおむね均一であった（図 2.7.2.3-3）。

表 2.7.2.3-5　IDegLira 群の最高用量に到達した被験者、ならびに IDegLira 群及び IDeg 群の全被験者における $AUC_{0-24h,ss}$、C_{avg} 及び C_{max} の推定値

	N	Dose	Body weight	AUC	C_{avg}	AUC and C_{avg}[2]	C_{max}	
		Mean (unit)	Mean (kg)	Geometric Mean (h*nmol/L)	Geometric Mean (pmol/L)	Between-subject CV (%)	Geometric Mean (pmol/L)	Between-subject CV (%)
IDegLira - max. dose[1]	47	50	79.2	142	5906	22.6	6760	20.3
IDegLira - all subjects	275	28.1	70.7	75	3144	74.3	3670	71.3
IDeg - all subjects	271	35.3	72.6	87	3616	78.2	4186	75.5

[1]The subset of subjects reaching the maximum dose of IDegLira (50 units/1.8 mg). [2]Common between-subject CV for AUC and C_{avg}. Estimates from the full PK model.



Data are simulated reference-subject profiles based on trial 4183 Note: The reference subject profile was of median body weight (69.8 kg), female, <65 years of age.

図 2.7.2.3-3　参照被験者における IDegLira 投与後及び IDeg 単剤投与後の定常状態での IDeg 濃度 - 時間プロファイル（投与量で調整、シミュレーション）

リラグルチド

4183 試験における IDegLira 群の最高用量（IDeg 50 単位、リラグルチド 1.8 mg、到達した被験者のみ）、ならびに IDegLira 群及びリラグルチド（1.8 mg）群の全被験者の平均投与量における、$AUC_{0-24h,ss}$、C_{avg} 及び C_{max}（平均値及び CV%）を推定した（表 2.7.2.3-6）。IDegLira 投与後及びリラグ

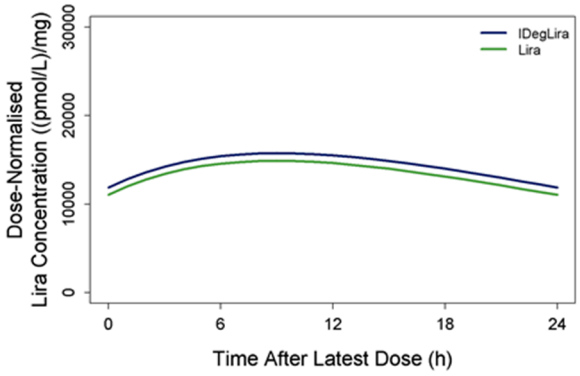
ルチド単剤投与後における定常状態でのリラグルチド濃度 - 時間プロファイル（投与量で調整）を図 2.7.2.3-4 に示す。

IDegLira 投与後における定常状態でのリラグルチド濃度 - 時間プロファイルは、1 回の投与間隔（24 時間）にわたる曝露が示され、これまでに得られているリラグルチド単剤の定常状態での薬物動態の所見と一致していた（図 2.7.2.3-3）。

表 2.7.2.3-6　IDegLira 群の最高用量に到達した被験者、ならびに IDegLira 群及びリラグルチド群の全被験者における $AUC_{0-24h,ss}$、C_{avg} 及び C_{max} の推定値

	N	Dose	Body weight	AUC	C_{avg}	AUC and C_{avg}[2]	C_{max}	
		Mean (mg)	Mean (kg)	Geometric Mean (h*nmol/L)	Geometric Mean (pmol/L)	Between-subject CV (%)	Geometric Mean (pmol/L)	Between-subject CV (%)
IDegLira - max. dose[1]	47	1.8	79.2	468	19487	25.7	21946	23.4
IDegLira - all subjects	275	1	70.7	258	10736	63.5	12010	62.9
Lira - all subjects	272	1.8	72.3	502	20935	33.8	23792	29.3

[1]The subset of subjects reaching the maximum dose of IDegLira (50 units/1.8 mg). [2]Common between-subject CV for AUC and C_{avg}. Estimates from the full PK model



Data are simulated reference-subject profiles based on trial 4183 Note: The reference subject profile was of median body weight (69.8 kg), female, <65 years of age.

図 2.7.2.3-4　参照被験者における IDegLira 投与後及びリラグルチド単剤投与後の定常状態でのリラグルチド濃度 - 時間プロファイル（シミュレーション）

IDegLira 投与後の IDeg 及びリラグルチドの血清／血漿濃度プロファイルは、24 時間にわたる曝露を示した。これは、1 日 1 回投与を支持する結果であり、これまでに得られている定常状態での IDeg 及びリラグルチド単剤の薬物動態の所見（2.7.2.1.1 参照）と一致していた。

2.7.2.3.2.2.1　　クリアランス

IDeg 及びリラグルチドの分布、排泄及び代謝については、IDeg 及びリラグルチドそれぞれの開発プログラムで確認されている。

IDeg

4183 試験のデータを用いた母集団薬物動態解析では、参照被験者（2.7.2.1.3.8 参照）の IDeg の CL/F（推定値）は、IDegLira 投与後で 1.81 L/h、IDeg 単剤投与後で 1.85 L/h であった〔4183 試験（Module 5.3.3.5）Population PK and Exposure-Response Analysis, Table 16 参照〕。3632 試験における単回投与の結果については付録 2.7.2.5.2 を参照のこと。

リラグルチド

4183 試験のデータを用いた母集団薬物動態解析では、参照被験者（2.7.2.1.3.8 参照）の IDeg の CL/F（推定値）は、IDegLira 投与後で 0.772 L/h、リラグルチド単剤投与後で 0.821 L/h であった〔4183 試験（Module 5.3.3.5）Population PK and Exposure-Response Analysis, Table 20 参照〕。3632 試験における単回投与の結果については付録 2.7.2.5.2 を参照のこと。

2.7.2.3.2.3　　用量比例性

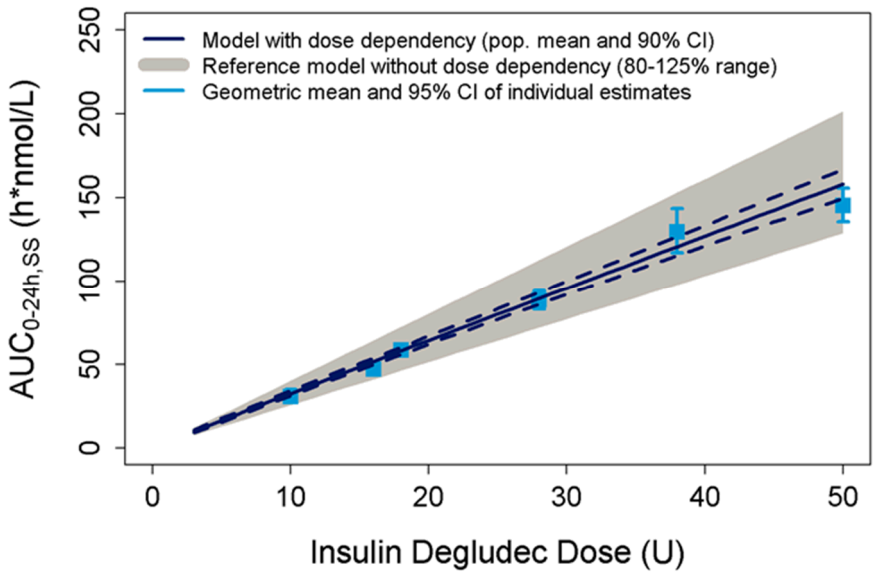
IDegLira の最高用量（IDeg 50 単位、リラグルチド 1.8 mg）までの全用量範囲における IDegLira の用量－曝露量比例性を検討した。本解析は、4183 試験の IDegLira 群から得られた IDeg 及びリラグルチドの薬物動態データに基づき行った。

2.7.2.3.2.3.1　　IDegLira 投与後の IDeg の用量比例性の解析

母集団薬物動態モデルを用いた解析では、IDegLira の全用量範囲において用量線形性からの乖離は認められなかった。

用量比例性の解析では、dose dependency を仮定したモデルで推定された IDeg の曝露量の平均の 90%信頼区間（破線）は、dose dependency を仮定しないモデルの 0.80～1.25 の範囲（網掛け部分）に含まれることが示された（図 2.7.2.3-5）。また、用量の各分位点における曝露量の幾何平均の推定値（四角記号）及び 95%信頼区間も、0.80～1.25 の範囲内であった。詳細は 4183 試験（Module 5.3.3.5）Population PK and Exposure-Response Analysis を参照のこと。

なお、上述の IDegLira 投与後の IDeg に関する結果は、これまでに得られている IDeg 単剤での用量比例性の結果と一致している。



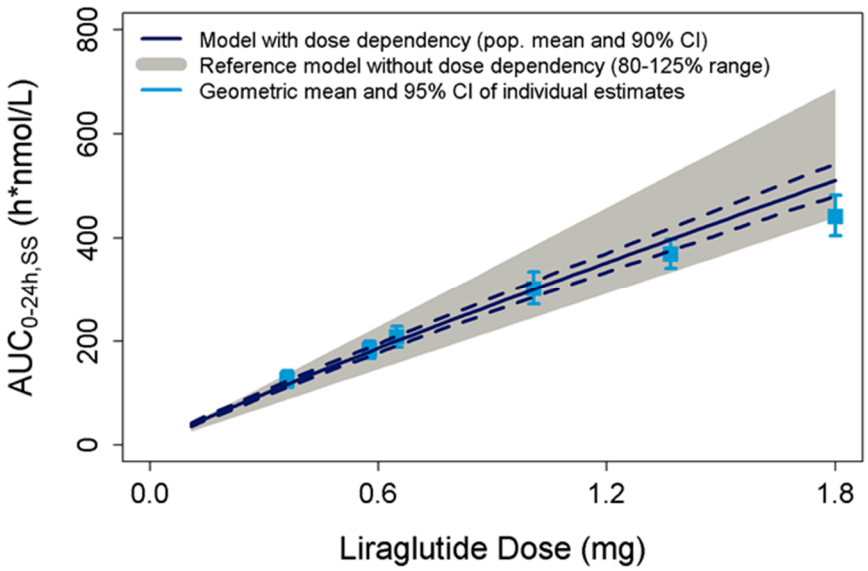
The lines represent mean and 90% CI of $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ versus dose from the model with dose dependency. The shaded area represents the 80-125% range for dose proportionality. The symbols indicate mean and 95% CI of individual model-derived exposure estimates for six quantiles of dose values. Based on data from the IDegLira treatment arm with doses ranging from 3 units/0.1 mg to 50 units/1.8 mg in trial 4183

図 2.7.2.3-5　　IDegLira 投与後（定常状態）の IDeg の用量比例性

2.7.2.3.2.3.2　　IDegLira 投与後のリラグルチドの用量比例性の解析

母集団薬物動態モデルを用いた解析では、IDegLira の全用量範囲において用量線形性からの乖離は認められなかった。

用量比例性の解析では、dose dependency を仮定したモデルで推定されたリラグルチドの曝露量の平均の 90%信頼区間（破線）は、dose dependency を仮定しないモデルの 0.80～1.25 の範囲（網掛け部分）に含まれることが示された（図 2.7.2.3-6）。また、用量の各分位点における曝露量の幾何平均の推定値（四角記号）及び 95%信頼区間は、最高用量の分位点（0.80～1.25 の範囲に接している）を除いて、0.80～1.25 の範囲内であった。事前に規定した条件には合致していたことから、このわずかな用量比例性からの乖離は問題とはならないと考えた。詳細は 4183 試験（Module 5.3.3.5）Population PK and Exposure-Response Analysis を参照のこと。



The lines represent mean and 90% CI of $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ versus dose from the model with dose dependency. The shaded area represents the 80-125% range for dose proportionality. The symbols indicate mean and 95% CI of individual model-derived exposure estimates for six quantiles of dose values. Based on data from the IDegLira treatment arm with doses ranging from 3 units/0.1 mg to 50 units/1.8 mg in trial 4183

図 2.7.2.3-6　　IDegLira 投与後（定常状態）のリラグルチドの用量比例性

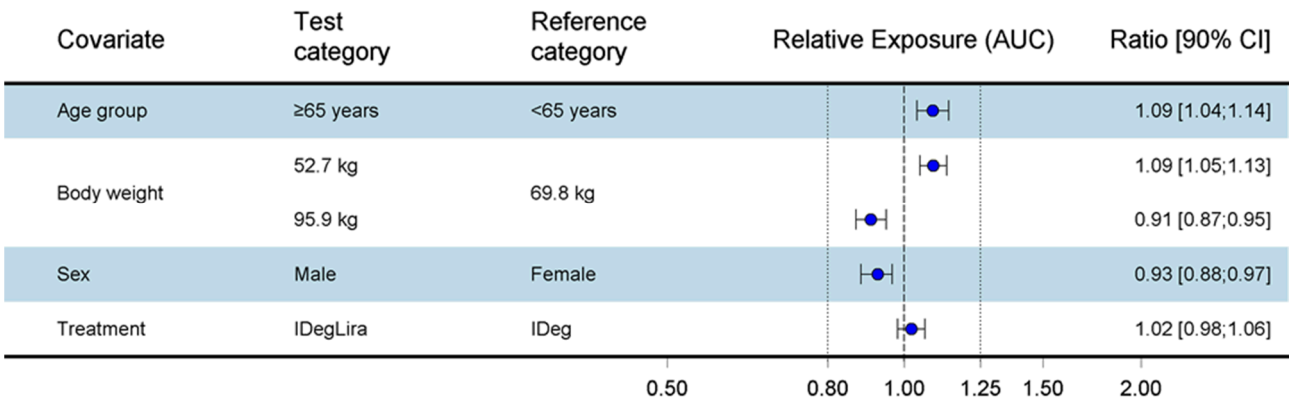
これまでに得られているリラグルチド単剤での用量比例性の結果、及び上述の IDegLira 投与後のリラグルチドに関する解析結果に基づき、リラグルチド単剤と比較した、IDegLira 投与後のリラグルチドの曝露量は、IDegLira の全用量範囲において一定であると推測された。

2.7.2.3.2.4　　共変量の解析

共変量の解析では、事前に規定した共変量の IDeg 及びリラグルチドの CL/F（すなわち AUC）に対する影響を、4183 試験の薬物動態データを用いて評価した。事前に規定した共変量は、治療（IDegLira 群、IDeg 群又はリラグルチド群）、年齢グループ、性別及び体重であった。共変量の解析では、各共変量に関し、定常状態における曝露量（$AUC_{0\text{–}24h,ss}$）について、参照被験者の曝露量に対する比（平均）と 90%信頼区間を算出し、それが許容範囲（生物学的同等性の基準の 0.80～1.25）に含まれるかを評価した。IDeg 及びリラグルチドの完全な共変量モデルから得られたパラメータの推定値については 4183 試験（Module 5.3.3.5）Population PK and Exposure-Response Analysis を参照のこと。

2.7.2.3.2.4.1　　IDeg の共変量の解析

IDeg の共変量の解析結果を図 2.7.2.3-7 に示す。



The reference subject profile was a median-weight (69.8 kg) Japanese female subject, <65 years of age, dosed with IDeg as a single component. The column to the right shows numerical mean ratios with 90% CIs for the relative exposures. Body weight test categories represent the 5th and 95th percentiles, respectively in the data set. Vertical dotted lines indicate the acceptance interval for bioequivalence (0.80-1.25). Based on the full PK model with all covariates included and data from the IDegLira and IDeg treatment arms in trial 4183.

図 2.7.2.3-7　　IDeg の曝露量（用量で調整した $AUC_{0\text{-}24h,SS}$）の共変量の解析のフォレストプロット－参照被験者との比

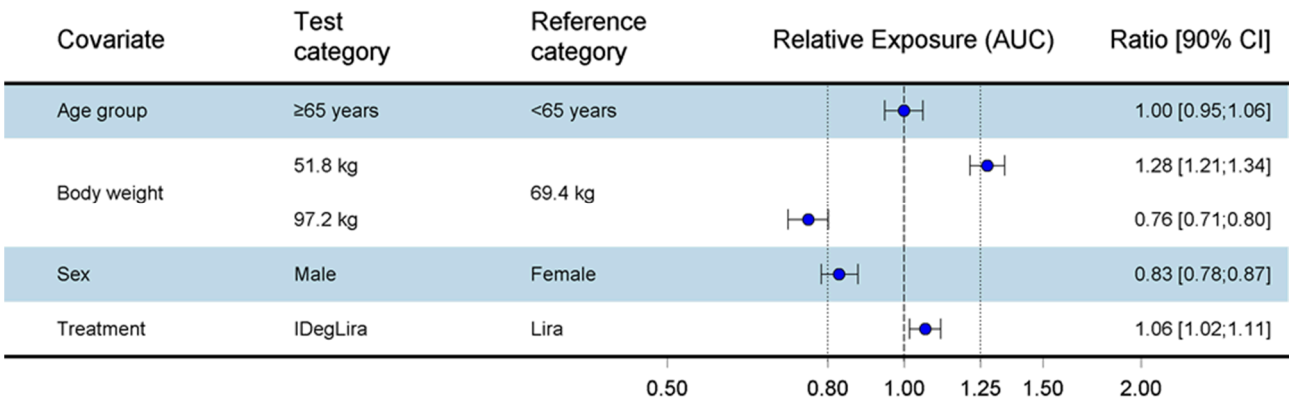
すべての共変量〔治療（IDegLira 群又は IDeg 群）、年齢グループ、性別及び体重〕について、定常状態における曝露量の比と 90%信頼区間は同等性の基準範囲（0.80～1.25）に含まれていた。治療の影響について、共変量の解析で推定された定常状態での IDeg の曝露量の比（IDegLira 投与後／IDeg 単剤投与後）は 1.02（90%信頼区間：1.00; 1.05）であり、90%信頼区間が同等性の基準範囲に含まれていた（図 2.7.2.3-7）。これは、健康被験者における単回投与の結果と一致している（3632 試験、2.7.2.3.2.1 参照）。

予測されたとおり、IDeg の曝露量は体重が大きくなるにつれて減少した。検討した体重の範囲では、曝露量の比は同等性の基準内にあり、問題となる影響はないと考えられた（図 2.7.2.3-7）。

概して、IDegLira 投与後の IDeg に関する結果は、IDeg の開発プログラムで認められたものと同様であった。IDegLira は個々の患者の必要量に応じて投与されること考慮すると、異なる被験者集団間で認められた IDeg の曝露量の違いは、臨床的に影響のあるものではないと考えられた。

2.7.2.3.2.4.2　　リラグルチドの共変量の解析

リラグルチドの共変量の解析結果を図 2.7.2.3-7 に示す。



The reference subject profile was a median-weight (69.4 kg) Japanese female subject, <65 years of age, dosed with liraglutide as a single component. The column to the right shows numerical mean ratios with 90% CIs for the relative exposures. Body weight test categories represent the 5th and 95th percentiles, respectively in the data set. Vertical dotted lines indicate the acceptance interval for bioequivalence (0.80;1.25). Based on the full PK model with all covariates included and data from the IDegLira and liraglutide treatment arms in trial 4183.

図 2.7.2.3-8　　リラグルチドの曝露量（用量で調整した $AUC_{0\text{-}24h,SS}$）の共変量の解析のフォレストプロットー参照被験者との比

治療（IDegLira 群又はリラグルチド群）及び年齢グループについて、定常状態における曝露量の比と90%信頼区間は同等性の基準範囲（0.80～1.25）に含まれていた。定常状態でのリラグルチドの曝露量は、リラグルチド単剤投与後と比較して IDegLira 投与後で数値的に大きかったが、その比（IDegLira 投与後／リラグルチド単剤投与後）は 1.06（90%信頼区間：1.02; 1.11）であり、90%信頼区間が同等性の基準範囲に含まれており、臨床的に問題となる違いではないと考えられた（図 2.7.2.3-8）。

これまでのリラグルチドの投与での所見と同様に、体重が大きくなると曝露量は減少し、女性に比べ男性で曝露量は少なかった。リラグルチドの曝露量は、体重が中央値（69.4 kg）の被験者と比較して、体重の少ない（51.8kg）被験者で大きく〔比は 1.28（90%信頼区間：1.21;1.34）〕、体重の大きい（97.2kg）被験者で小さかった〔比は 0.76（90%信頼区間：0.71;0.80）〕。性別については、リラグルチドの曝露量は女性に比べ男性で少なかった〔比は 0.83（90%信頼区間：0.78; 0.87）〕（図 2.7.2.3-8）。

概して、IDegLira 投与後のリラグルチドに関する結果は、リラグルチド開発プログラムで認められたものと同様であった。IDegLira は個々の患者の必要量に応じて投与されること考慮すると、異なる被験者集団間で認められたリラグルチドの曝露量の違いは、臨床的に影響のあるものではないと考えられた。

2.7.2.3.2.4.3　　特別な患者集団

日本人被験者を対象とした 4183 試験の共変量の解析では、異なる被験者集団間で IDeg 及びリラグルチドの曝露量に意味のある違いはみられなかった。共変量の解析の結果は、これまでに得られている IDeg 及びリラグルチドの単剤の結果と一致していた。

IDegLira は、個々の患者の必要量に応じて投与される製剤であり、Basal インスリンと同様に、低用量から投与を開始し、患者の朝食前血糖値に基づいて用量調節を行う（Module 2.7.3.4 参照）。この点を考慮すると、IDeg 及びリラグルチドの曝露量に対して予測される体重の影響は、臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

肝機能障害／腎機能障害を有する患者等、その他の特別な患者集団における薬物動態特性は、IDeg 及びリラグルチドそれぞれの単剤で検討されており、これらの試験結果は IDegLira の成分としての IDeg 及びリラグルチドにおいても適用可能であると考えられる。

特別な患者集団における有効性及び安全性の詳細についてはそれぞれ Module 2.7.3.3.3 及び Module 2.7.4.5.2 を参照のこと。

2.7.2.3.2.5　　薬物相互作用

チトクロム P450 の相互作用及びタンパク結合に関する *in vitro* 試験に基づき、IDeg 及びリラグルチドのいずれも、薬物動態における薬物相互作用が起こる可能性は低いことが示されている。GLP-1 アナログについては、胃内容排出のわずかな遅延が併用する経口薬の吸収に影響を与える可能性がある。しかしながら、リラグルチドの広範な薬物相互作用試験で評価されたとおり、リラグルチドによる経口薬の吸収への問題となるような影響は認められなかった[11,12]。これらの結果は、IDegLira の成分としての IDeg 及びリラグルチドにおいても適用可能であると考えられる。

2.7.2.3.3　　薬力学的作用の特性及び曝露量-反応関係

IDeg 及びリラグルチドの薬力学的作用特性は、IDeg 及びリラグルチドそれぞれの開発プログラムで検討されている。

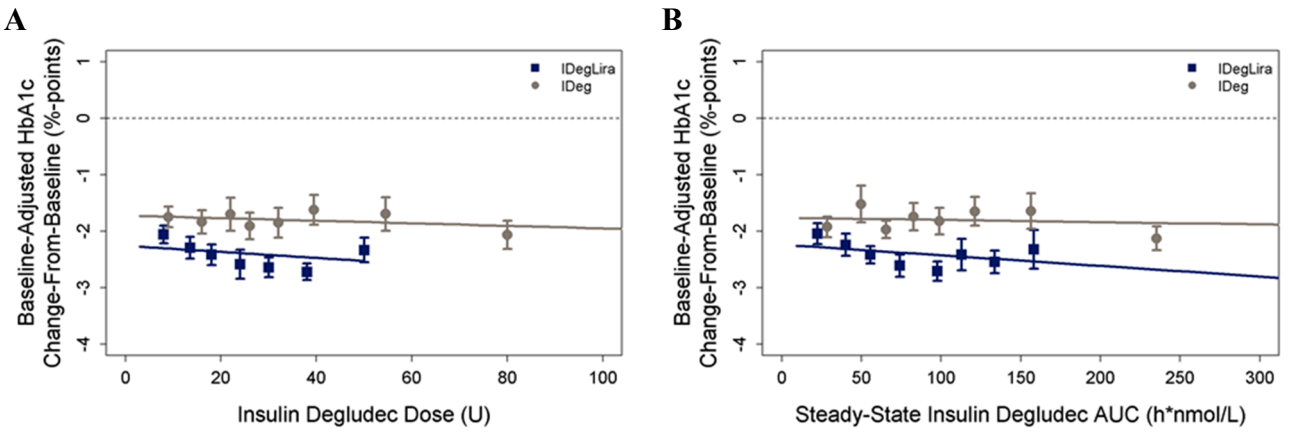
3632 試験（IDegLira と IDeg 及びリラグルチドとを比較）では、健康被験者の安全性のため、治験薬単回投与後に、血中グルコースレベルの目標値を 5.0 mmol/L（90 mg/dL）としたグルコースクランプを実施した。IDegLira の薬力学的作用は、IDeg とリラグルチドの相加効果であり、相乗効果ではないと考えられた。結果は 3632 試験の治験総括報告書（Module 5.3.1.2, Section 11.4.1.2）を参照のこと。以下の項では、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした 4183 試験のデータに基づく曝露量-反応関係の検討について記載する。曝露量-反応関係の解析では、IDegLira の各成分の全般的な血糖コントロールに対する寄与を評価した。結果の詳細は、4183 試験（Module 5.3.3.5）Population PK and Exposure-Response Analysis を参照のこと。

2.7.2.3.3.1 HbA1c における曝露量-反応関係

4183 試験におけるベースラインからの HbA1c の変化量と IDeg 及びリラグルチドの用量／曝露量（モデルを用いて算出した定常状態における AUC）との関係の解析を行い、IDegLira の各成分の全般的な血糖コントロールに対する寄与を評価した。

IDeg

IDegLira 投与及び IDeg 単剤投与の HbA1c に対する効果は、HbA1c のベースラインからの変化量を、IDeg の用量及び AUC（分位点）に対してプロットして評価した（図 2.7.2.3-9）。用量（図 2.7.2.3-9 の A）及び曝露量（図 2.7.2.3-9 の B）の全範囲において、HbA1c の低下量は、IDeg 単剤投与と比較して IDegLira 投与で一貫して大きかった。このことから、全用量／曝露量範囲にわたり、リラグルチド成分が全般的な血糖コントロールへ寄与していると考えられた。詳細は、4183 試験（Module 5.3.3.5）Population PK and Exposure-Response Analysis を参照のこと。



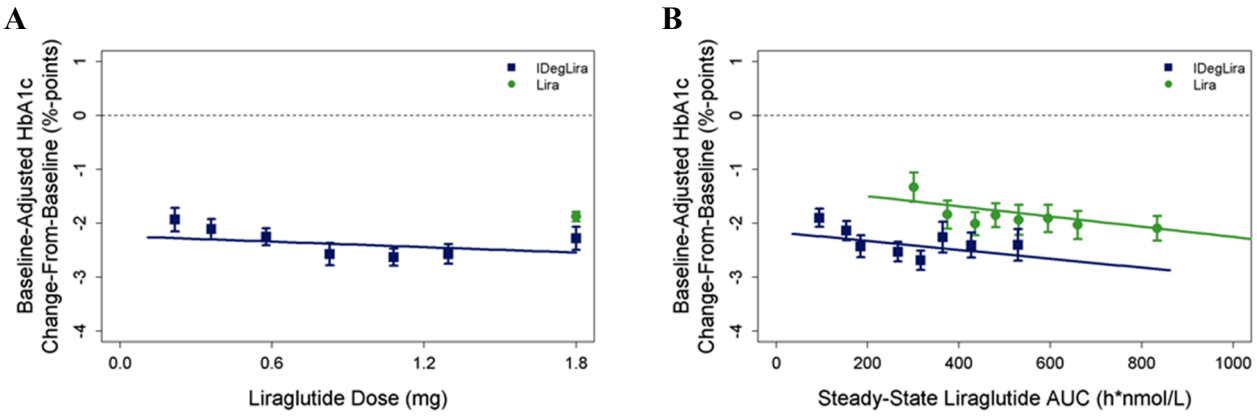
Data are baseline-adjusted mean HbA_{1c} changes with 95% CIs for each of eight dose/exposure quantiles at steady-state. Lines are model-fits to the data. Doses of IDegLira ranged from 3 units/0.11 mg to 50 units/1.8 mg and doses of IDeg alone ranged from 3 to 186 units. Note: Two quantiles in the high dose range of IDegLira in panel A coincide. Data from trial 4183

図 2.7.2.3-9 IDegLira 投与及び IDeg（単剤）投与における HbA1c のベースラインからの変化量と IDeg の用量（A）及び曝露量（B）のプロット

リラグルチド

IDegLira 投与及びリラグルチド単剤投与の HbA1c に対する効果は、HbA1c のベースラインからの変化量を、リラグルチドの用量及び AUC（分位点）に対してプロットして評価した（図 2.7.2.3-10）。全用量範囲において、HbA1c の低下量は、リラグルチド単剤（全被験者で維持用量は 1.8 mg）投与と比

較して IDegLira 投与で一貫して大きかった（図 2.7.2.3-10 の A）。同様に、全曝露量範囲において、IDegLira 投与による効果はリラグルチド単剤投与と比較して一貫して大きかった（図 2.7.2.3-10 の B）。このことから、リラグルチドの全曝露量範囲において、IDeg 成分が全般的な血糖コントロールへ寄与していると考えられた。詳細は、4183 試験（Module 5.3.3.5）Population PK and Exposure-Response Analysis を参照のこと。



Data are baseline-adjusted mean HbA_{1c} changes with 95% CIs for each of eight dose/exposure quantiles at steady-state. Lines are model-fits to the data. Doses of IDegLira ranged from 3units/0.11 mg to 50 units/1.8 mg and the dose of liraglutide alone was 1.8 mg. Note: Two quantiles in the high dose range of IDegLira in panel A coincide. Data from trial 4183

図 2.7.2.3-10　IDegLira 投与及びリラグルチド（単剤）投与における HbA1c のベースラインからの変化量とリラグルチドの用量（A）及び曝露量（B）のプロット

以上のことから、IDegLira の血糖降下作用は、IDeg 及びリラグルチドの単剤と比較して大きく、IDegLira の全用量／曝露量範囲にわたって各成分が全般的な血糖コントロールへ寄与していると考えられた。

2.7.2.3.4　推奨される用法・用量

IDegLira は、他のインスリン製剤と同様に、個々の患者の必要量に基づき目標とする血糖値に合わせて投与量を調節する製剤である。血糖コントロールを最適化するために、Basal インスリン製剤の標準的な投与量調節法（患者の朝食前血糖値に基づく投与量調節）を用いることが推奨される。推奨される投与方法、開始用量及び投与量調節については、Module 2.7.3.4 を参照のこと。本項には、IDegLira の臨床薬理プログラムに基づく情報を記載する。IDegLira 投与後の IDeg 及びリラグルチドの血清／血漿濃度プロファイルでは、24 時間にわたる曝露が示され、1 日 1 回投与が支持された。IDeg 及びリラグルチドの単剤と同様に IDegLira の作用持続時間は長いため、IDegLira は 1 日のいずれの時刻に投与

してもよく（食事を考慮する必要はない）、[redacted]。

IDegLira の母集団薬物動態解析（共変量：年齢グループ、性別及び体重）の結果、ならびに第 3 相臨床試験の有効性及び安全性の結果に基づき、背景の異なる患者で同様の投与量調節法を用いることができると考えられた。

また、肝機能障害／腎機能障害を有する患者等の特別な患者集団における薬物動態特性は、IDeg 及びリラグルチドそれぞれの単剤で既に検討されている。IDegLira 投与と IDeg 又はリラグルチドの単剤の投与との間で認められた薬物動態における違いはわずかであるため、各単剤の結果は IDegLira の成分としての IDeg 及びリラグルチドにおいても適用可能であると考えられる。

結論として、異なる背景を有する様々な患者において、IDegLira 投与により各成分（IDeg 及びリラグルチド）の曝露量が許容できないほど増大することはないと考えられた。したがって、あらゆる患者において同様の投与方法及び投与量調節法を用いることが可能と考えられる。

2.7.2.4 特別な試験

抗体

IDegLira の IDeg 及びリラグルチドに対する抗体産生は 4183 試験で検討された。抗体に関する検討は Module 2.7.3.5.2 及び Module 2.7.4.3.6 を参照のこと。

心再分極（QTc に基づく）

IDegLira の QTc に対する影響は検討されていない。

リラグルチド（1.2 mg 及び 1.8 mg）の心再分極（QTc に基づく）に対する影響は QTc 試験において検討された。本試験では、リラグルチド投与による QTc 延長は認められなかった（QTc 試験の結果は陰性）[13]。

IDeg の心再分極（QTc に基づく）に対する影響は第 3 相試験内で検討した。本試験の結果では、IDeg と IGlar との間に有意差は認められなかった。

2.7.2.5 付録

本 Module に対する付録は、付録 2.7.2.5.1 及び付録 2.7.2.5.2 として添付した。

参考文献

1 Food and Drug Administration. Food and Drug Administration: Code of Federal Regulations, 21 CFR Part 320, Bioavailability and Bioequivalence Requirements. 4/1/2014 2014.

2 U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry. Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or INDs - General Considerations. Draft Guidance, Biopharmaceutics. March 2014.

3 European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products (CPMP/EWP/240/95 Rev. 1). 19 February 2009.

4 Products E-CfPM. CPMP/EWP/QWP/1401/98 - Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. 7/26/2001 2001.

5 U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations Title 21, Sect. 300.50. Fixed-combination prescription drugs for humans. 1 April 2014.

6 Harmonisation ICo. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Guideline for Good Clinical Practice E6 (R1), Step 4. 1996.

7 European Medicines Agency Guideline on Reporting the Results of Population Pharmacokinetic Analyses, EMEA, CHMP. June. 2007.

8 Food and Drug Administration, Guidance for Industry. Population Pharmacokinetics. U.S. Department of Health and Human Services, FDA, CDER and CBER. 1999.

9 Hu C, Zhang J, Zhou H. Confirmatory analysis for phase III population pharmacokinetics. Pharm Stat. 2011;10(1):14-26.

10 Hu C, Zhang J, Zhou H. Confirmatory analysis for phase III population pharmacokinetics. Pharm Stat. 2011;10(1):14-26.

11 Jacobsen LV, Flint A, Olsen AK, Ingwersen SH. Liraglutide in Type 2 Diabetes Mellitus: Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Clin Pharmacokinet. 2016;55(6):657-72.

12 Malm-Erjefält M, Ekblom M, Vouis J, Zdravkovic M, Lennernäs H. Effect on the Gastrointestinal Absorption of Drugs from Different Classes in the Biopharmaceutics Classification System, When Treating with Liraglutide. Mol Pharm. 2015;12(11):4166-73.

13 Chatterjee DJ, Khutoryansky N, Zdravkovic M, Sprenger CR, Litwin JS. Absence of QTc prolongation in a thorough QT study with subcutaneous liraglutide, a once-daily human GLP-1 analog for treatment of type 2 diabetes. J Clin Pharmacol. 2009;49(11):1353-62.

ゾルトファイ配合注フレックスタッチ

2.7.2.5. 付録
1. 個々の臨床薬理試験及び臨床薬理エンドポイントを含む検証的試験の叙述

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

略語及び定義一覧

AUC	:	area under the curve（濃度 - 時間推移曲線下面積）
CI	:	confidence interval（信頼区間）
C_{max}	:	maximum concentration（最高血中濃度）
F		females（女性）
IDeg	:	insulin degludec（インスリン デグルデク）
IDegLira	:	combination of insulin degludec and liraglutide（インスリン デグルデク／リラグルチド）
Lira	:	liraglutide（リラグルチド）
M	:	males（男性）
OAD	:	oral anti-diabetic drug（経口糖尿病薬）
s.c.	:	subcutaneous（皮下投与）
SD	:	single dose（単回投与）
T2DM	:	type 2 diabetes mellitus（2 型糖尿病）

2.7.2.5.1-1 個々の試験の叙述

Trial ID, Report Location	Trial design and objectives	Subjects eligible for analysis (M/F)	IDegLira fixed ratio	Treatment and dose	Results and conclusions
NN9068-3632 M 5.3.1.2	Single-centre, single-dose, randomised, double-blind, double-dummy, four-period cross-over trial to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of IDegLira compared in terms of relative bioavailability with separate dose administration of IDeg and liraglutide, and concomitant, dosing administration of IDeg and liraglutide	Healthy: 24 (24/0)	IDeg: 100 units Liraglutide: 3.6 mg per mL	single s.c. doses of: IDegLira: IDeg/liraglutide 17 units (=100 nmol)/0.6 mg (=160 nmol) plus placebo IDeg: 17 units (=100 nmol) plus placebo Liraglutide: 0.6 mg (=160 nmol) plus placebo IDeg+Liraglutide: IDeg 17 units (=100 nmol) plus liraglutide 0.6 mg (=160 nmol)	Planned analyses 1. The relative bioavailability of IDeg (ratio of $AUC_{0-\infty,SD}$) when administered as part of IDegLira compared to separate administrations with IDeg (and placebo) was close to one: 1.03 $[0.98;1.07]_{95\%CI}$. The ratio of $C_{max,SD}$ was 1.12 $[0.96;1.30]_{95\%CI}$. o *Post hoc* analysis for $AUC_{0-\infty,SD}$: 1.03 $[0.99;1.07]_{90\%CI}$. o *Post hoc* analysis for $C_{max,SD}$: 1.12 $[0.99;1.27]_{90\%CI}$ 2. The relative bioavailability of IDeg (ratio of $AUC_{0-\infty,SD}$) when administered as part of IDegLira compared to IDeg administered concomitantly with liraglutide was: 0.98 $[0.94; 1.03]_{95\%CI}$. The ratio of $C_{max,SD}$ was 1.04 $[0.90; 1.21]_{95\%CI}$. o *Post hoc* analysis for $AUC_{0-\infty,SD}$: 0.98 $[0.95; 1.02]_{90\%CI}$. o *Post hoc* analysis for $C_{max,SD}$: 1.04 $[0.92; 1.18]_{90\%CI}$ 3. The relative bioavailability of liraglutide (ratio of $AUC_{0-\infty,SD}$) when administered as part of IDegLira compared to separate administrations with liraglutide (and placebo) was 0.89 $[0.81;0.97]_{95\%CI}$. The ratio of $C_{max,SD}$ was 0.77 $[0.66;0.89]_{95\%}$. o *Post hoc* analysis for $AUC_{0-\infty,SD}$: 0.89 $[0.82;0.96]_{90\%CI}$. o *Post hoc* analysis for $C_{max,SD}$: 0.77 $[0.68;0.87]_{90\%CI}$. 4. The relative bioavailability of liraglutide (ratio of $AUC_{0-\infty,SD}$) when administered as part of IDegLira compared to liraglutide administered concomitantly with IDeg was 0.89 $[0.82;0.98]_{95\%CI}$. The ratio of $C_{max,SD}$ was 0.74 $[0.64;0.86]_{95\%}$.

Trial ID, Report Location	Trial design and objectives	Subjects eligible for analysis (M/F)	IDegLira fixed ratio	Treatment and dose	Results and conclusions
					○ *Post hoc* analysis for $AUC_{0-\infty,SD}$: 0.89 $[0.83;0.97]_{90\%CI}$. ○ *Post hoc* analysis for $C_{max,SD}$: 0.74 $[0.66;0.84]_{90\%CI}$. 5. No statistically significant differences in the pharmacokinetic properties of IDeg were seen between IDeg administered as IDegLira and as separate IDeg administration following single dose. 6. For liraglutide, both the relative bioavailability (ratio of $AUC_{0-\infty,SD}$) and ratio of $C_{max,SD}$ were statistically significantly lower when liraglutide was administered as IDegLira compared with administration of liraglutide alone. 7. The pharmacodynamic effect of IDegLira seems to be additive with no synergistic effects when combining IDeg and liraglutide in IDegLira. 8. No safety or tolerability issues of concern were observed with IDegLira during this trial.
NN9068-3871 M 5.3.1.2	A single-centre, single-dose, randomised, double-blind, three-period cross-over trial to investigate the pharmacokinetics, safety and tolerability of IDegLira compared with single-dose administration of liraglutide and IDeg	Healthy: 24 (24/0)	IDeg: 100 units Liraglutide: 6.0 mg per mL	single s.c. doses of: IDegLira: IDeg/liraglutide (17 units (=102 nmol)/1.0 mg (=267 nmol) IDeg: 17 units (=102 nmol) Liraglutide: 1.0 mg (=267 nmol)	9. The relative bioavailability of IDeg (ratio of $AUC_{0-\infty,SD}$) when administered as part of IDegLira compared to separate administration with IDeg was 1.11 $[1.06;1.16]_{90\%CI}$. The ratio of $C_{max,SD}$ was 1.03 $[0.93;1.13]_{90\%}$ 10. The relative bioavailability of liraglutide (ratio of $AUC_{0-\infty,SD}$) when administered as part of IDegLira compared to separate administrations with liraglutide was 0.86 $[0.79;0.94]_{90\%CI}$. The ratio of $C_{max,SD}$ was 0.76 $[0.66;0.88]_{90\%CI}$ 11. $AUC_{0-\infty,SD}$ and $C_{max,SD}$ for IDeg were equivalent for IDegLira and IDeg 12. $AUC_{0-\infty,SD}$ and $C_{max,SD}$ were lower for liraglutide when administered

Trial ID, Report Location	Trial design and objectives	Subjects eligible for analysis (M/F)	IDegLira fixed ratio	Treatment and dose	Results and conclusions
					as part of IDegLira than when administered as liraglutide alone 13. No safety or tolerability issues of concern were observed with insulin degludec/liraglutide during this trial
NN9068-4026 M 5.3.1.2	A single-dose, randomised, double-blind, two-period crossover trial in healthy subjects. The trial was designed to demonstrate bioequivalence between two different formulations of IDegLira and to investigate the pharmacokinetics, safety and tolerability of the two IDegLira formulations.	Healthy 50 (32/18)	IDeg: 100 units Liraglutide: 3.6 mg per mL	single s.c. doses of: Two different formulations (V2 and B5) of IDegLira: IDeg/liraglutide 17 units (=100 nmol)/0.6 mg (=160 nmol)	14. The two tested IDegLira formulations (IDegLira V2 and IDegLira B5) were confirmed to be bioequivalent, as the 90% CI of the treatment ratio IDegLira V2/IDegLira B5 was within the interval [0.80 ; 1.25] for all 4 co-primary endpoints. For IDeg the treatment ratios were $AUC_{IDeg,0-tz,SD}$: 0.95 $[0.91 ; 0.98]_{90\% CI}$; and $C_{max,IDeg,SD}$: 0.87 $[0.80 ; 0.94]_{90\% CI}$. For liraglutide the treatment ratios were $AUC_{Lira,0-tz,SD}$: 1.01 $[0.98 ; 1.04]_{90\% CI}$ and $C_{max,Lira,SD}$:1.00 $[0.94 ; 1.06]_{90\% CI}$. 15. In general, the results for pharmacokinetic endpoints were similar for IDegLira V2 and IDegLira B5. 16. No safety issues were identified in this trial. Safety profiles for IDegLira V2 and IDegLira B5 were comparable.

Trial ID, Report Location	Trial design and objectives	Subjects eligible for analysis (M/F)	IDegLira fixed ratio	Treatment and dose	Results and conclusions
NN9068-4183 M 5.3.5.1	A Japanese, multi-centre, randomised (1:1:1), open-label, three-arm, parallel group, treat-to-target trial comparing IDegLira to IDeg and liraglutide in Japanese T2DM subjects inadequately controlled on OADs to confirm the efficacy of IDegLira in controlling glycaemia in subjects with T2DM after 52 weeks of treatment. PK objective: The objective for the population PK analysis is to compare the pharmacokinetics of IDegLira and its mono-components given separately at clinically relevant doses during 52 weeks of treatment. Furthermore, the effects of pre-specified covariates on plasma concentrations of IDegLira will be evaluated.	IDegLira: 275 (M: 194/F: 81) IDeg: 271 (M: 195/F: 76) Liraglutide: 273 (M: 192/F: 81)	IDeg: 100 units Liraglutide: 3.6 mg per mL	IDegLira, OD s.c. IDeg, OD s.c. Liraglutide, OD s.c. All three as add-on to OADs IDegLira and IDeg: Starting dose of 10 dose steps and 10 units, respectively, dosed once daily and titrated twice weekly to a FPG target of 72−90 mg/dL (4.0 - 5.0 mmol/L) IDegLira maximum dose limited to 50 dose steps Liraglutide: Starting dose of 0.3 mg/day with weekly dose increase of 0.3 mg/day until reaching the maintenance dose of 1.8 mg/day	1. Treatment with IDegLira was superior to treatment with IDeg or liraglutide with regards to change from baseline in HbA_{1c}. • Superiority of IDegLira compared to IDeg in terms of change in body weight was confirmed. • Superiority of IDegLira compared to IDeg in terms of number of severe or BG confirmed hypoglycaemic episodes were confirmed. • No unexpected safety or tolerability issues were identified for IDegLira.

Trial ID, Report Location	Trial design and objectives	Subjects eligible for analysis (M/F)	IDegLira fixed ratio	Treatment and dose	Results and conclusions
NN9068-3697 M 5.3.5.1	A multi-centre, multi-national randomised (2:1:1), open-label, three-arm, parallel group, treat-to-target trial comparing IDegLira to IDeg and liraglutide in T2DM subjects inadequately controlled on metformin ± pioglitazone to confirm the efficacy of IDegLira in controlling glycaemia in subjects with type 2 diabetes after 26 weeks of treatment. PK objective: To compare the PK of IDegLira and its individual components at clinically relevant doses during 26 weeks of treatment. Furthermore, the effects of pre-specified covariates on plasma concentrations were to be evaluated.	IDegLira: 833 (M: 435/F: 398) IDeg: 413 (M: 200/F: 213) Liraglutide: 414 (M: 206/F: 208)	IDeg: 100 units Liraglutide: 3.6 mg per mL	IDegLira, OD s.c. IDeg, OD s.c. Liraglutide, OD s.c. All three as add-on to metformin (oral) ± pioglitazone (oral) IDegLira and IDeg: Starting dose of 10 dose steps and 10 units, respectively, dosed once daily and titrated twice weekly to a FPG target of 4.0 - 5.0 mmol/L IDegLira maximum dose limited to 50 dose steps Liraglutide: Starting dose of 0.6 mg/day with weekly dose increase of 0.6 mg/day until reaching the maintenance dose of 1.8 mg/day Metformin: ≥ 1500 mg/day or maximum tolerated dose Pioglitazone**:** ≥ 30 mg/day	Superiority of IDegLira over liraglutide in terms of the primary endpoint of change in HbA_{1c} was confirmed. Moreover, the reduction in HbA_{1c} was also statistically and clinically significantly greater with IDegLira compared with IDeg, confirming non-inferiority for this comparison. Results for the confirmatory secondary endpoints of Trial 3697 confirmed all predefined hypotheses: 17. The daily insulin dose after 26 weeks of treatment was significantly lower with IDegLira than with IDeg. The reduction in insulin dose was achieved without compromising fasting glycaemic control. 18. The reduction in prandial glucose increment was statistically significantly greater with IDegLira than with IDeg, demonstrating improved ability to control the meal-related glucose peak. 19. The rate of confirmed hypoglycaemic episodes was reduced by 32% with IDegLira relative to IDeg. As expected, the rate of hypoglycaemia was lowest with liraglutide. **20.** After 26 weeks of treatment, mean body weight had decreased by 0.5 kg with IDegLira, indicating that the tendency towards weight gain commonly associated with insulin treatment is counter-balanced by the weight-reducing effect of the liraglutide component, resulting in weight neutrality with IDegLira treatment.

ゾルトファイ配合注フレックスタッチ

2.7.2.5. 付録
2. 臨床薬理試験における薬物動態エンドポイント

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

略語及び定義一覧

AUC	:	area under the curve（濃度 - 時間推移曲線下面積）
C_{max}	:	maximum concentration（最高血中濃度）
CI	:	confidence interval（信頼区間）
CL/F	:	apparent clearance（見かけのクリアランス）
CO	:	crossover（クロスオーバー）
CV	:	coefficient of variation（変動係数）
DB	:	Double-blind（二重盲検）
F	:	females（女性）
IDeg	:	insulin degludec（インスリン デグルデク）
IDegLira	:	combination of insulin degludec and liraglutide（インスリン デグルデク／リラグルチド）
Lira	:	liraglutide（リラグルチド）
M	:	males（男性）
MRT	:	mean residence time（平均滞留時間）
N	:	number of subjects（被験者数）
RND	:	randomised（無作為割り付け）
s.c.	:	subcutaneous（皮下投与）
SD	:	single dose（単回投与）
$t_{1/2}$	:	terminal half-life（終末相の半減期）
t_{max}	:	time to maximum concentration（最高血中濃度到達時間）
V/F	:	apparent volume of distribution（見かけの分布容量）

2.7.2.5.2.1 薬物動態エンドポイント

2.7.2.5.2.1-1 健康被験者を対象とした IDegLira 単回投与試験における IDeg の薬物動態エンドポイント

Trial ID, Report Location, Design	**N (M/F)**	**IDegLira Fixed-ratio)**	**Treatment and Dose**	**$AUC_{IDeg,0-\infty,SD}$** Geom. mean (CV%) (pmol·h/L)	**$AUC_{IDeg,0-24h,SD}$** Geom. mean (CV%) (pmol·h/L)	**$AUC_{IDeg,0-96h/0-120h/0-tz,SD}$** Geom. mean (CV%) (pmol·h/L)	**$C_{max,IDeg,SD}$** Geom. mean (CV%) (pmol/L)	**$t_{max,IDeg,SD}$** Median (CV%) (h)	**$t_{½,IDeg,SD}$** Harm. mean (CV%) (h)	**$CL/F_{IDeg,SD}$** Geom. mean (CV%) (L/h)	**$MRT_{IDeg,SD}$** Geom. mean (CV%) (h)	**$V_z/F_{IDeg,SD}$** Geom. mean (CV%) (L)
NN9068-3632 **M 5.3.1.2** RND, DB, CO	24 (24/0)	IDeg/lira 100 units/3.6 mg per mL	Single s.c. doses of -IDegLira (17 units/0.6 mg) -IDeg (17 units) -Liraglutide (0.6 mg) -IDeg (17 units)+ liraglutide (0.6 mg)	50231 (15) 48837 (12) - 51177 (14)	19994 (26) 19899 (22) - 21427 (25)	$AUC_{IDeg,0-96h,SD}$: 48549 (15) 47094 (10) - 49239 (14)	1339 (43) 1195 (22) - 1285 (31)	15.5 (38) 13.5 (26) - 14.0 (28)	13.7 (36) 14.4 (34) - 14.6 (37)	2.0 (15) 2.0 (12) - 2.0 (14)	33.4 (25) 33.3 (23) - 33.4 (24)	41.9 (31) 44.6 (28) - 43.4 (37)
NN9068-4026 **M 5.3.1.2** RND, DB, CO	50 (32/18)	IDeg/lira 100 units/3.6 mg per mL	Single s.c. doses of IDegLira (17 units/0.6 mg) -Formulation V2 -Formulation B5	 41375 (21) 43481 (18)	 - -	$AUC_{IDeg,0-tz,SD}$: 40466 (22) 42750 (18)	 1106 (28) 1274 (31)	 18.0 18.0	 14.4 (27) 12.4 (31)	 2.5 (18) 2.4 (17)	 32.8 (19.8) 30.7 (22.7)	 52.9 (31) 44.5 (32)
NN9068-3871 **M 5.3.1.2** RND, DB, CO	24 (24/0)	IDeg/lira 100 units/6.0 mg per mL	Single s.c. doses of -IDegLira (17 units/1.0 mg) -IDeg (17 units) -Liraglutide (1.0 mg)	56593 (16) 51401 (15) -	- - -	$AUC_{IDeg,0-120h,SD}$: 55355 (17) 50484 (15) -	1774 (43) 1723 (35) -	16.0 14.0 -	11.9 11.2 -	1.8 (17) 2.0 (15) -	30.5 (25) 28.4 (26) -	- - -

2.7.2.5.2.1-2 健康被験者を対象とした IDegLira 単回投与試験におけるリラグルチドの薬物動態エンドポイント

Trial ID, Report Location, Design	**N (M/F)**	**IDegLira Fixed-ratio**	**Treatment and Dose**	**$AUC_{lira,0-\infty,SD}$** Geom. mean (CV%) (pmol·h/L)	**$AUC_{lira,0-24h,SD}$** Geom. mean (CV%) (pmol·h/L)	**$AUC_{lira,0-72h/0-tz,SD}$** Geom. mean (CV%) (pmol·h/L)	**$C_{max,lira,SD}$** Geom. mean (CV%) (pmol/L)	**$t_{max,lira}$** Median (CV%) (h)	**$t_{½,lira,SD}$** Harm. mean (CV%) (h)	**$CL/F_{lira,SD}$** Geom. mean (CV%) (L/h)	**$MRT_{lira,SD}$** Geom. mean (CV%) (h)	**$V_z/F_{lira,SD}$** Geom. mean (CV%) (L)
NN9068-3632 M 5.3.1.2 RND, DB, CO,	24 (24/0)	IDeg/lira 100 units/3.6 mg per mL	Single s.c. doses of -IDegLira (17 units/0.6 mg) -IDeg (17 units) -Liraglutide (0.6 mg) -IDeg (17 units)+ liraglutide (0.6 mg)	136859 (30) - 154472 (29) 152922 (26)	62300 (40) - 80238 (34) 83265 (35)	$AUC_{lira,0-72h,SD}$: 126626 (30) - 146984 (30) 146563 (27)	3943 (46) - 5133 (38) 5296 (35)	14.0 (25) - 13.0 (23) 13.0 (21)	15.2 (28) - 13.7 (24) 13.6 (14)	1.2 (30) - 1.0 (29) 1.0 (21)	31.4 (22) - 27.8 (17) 26.8 (12)	26.4 (32) - 20.8 (40) 20.7 (27)
NN9068-4026 M 5.3.1.2 RND, DB, CO	50 (32/18)	IDeg/lira 100 units/3.6 mg per mL	Single s.c. doses of IDegLira (17 units/0.6 mg) -Formulation V2 -Formulation B5	180253 (27) 177905 (25)	- -	$AUC_{lira,0-tz,SD}$: 168853 (26) 167024 (24)	4667 (32) 4690 (24)	14.0 14.0	14.3 (20) 14.0 (20)	0.9 (29) 0.9 (30)	31.6 (13.8) 31.4 (12.6)	19.0 (29) 19.0 (34)
NN9068-3871 M 5.3.1.2 RND, DB, CO	24 (24/0)	IDeg/lira 100 units/6.0 mg per mL	Single s.c. doses of -IDegLira (17 units/1.0 mg) -IDeg (17 units) -Liraglutide (1.0 mg)	233028 (27) - 270268 (24)	- - -	$AUC_{lira,0-72h,SD}$: 220080 (26) - 258153 (25)	6604 (24) - 8678 (37)	13.0 (25) - 13.0 (21)	13.7 (20) - 12.3 (27)	1.2 (27) - 1.0 (24)	31.0 (13) - 28.1 (17)	- - -

ゾルトファイ配合注フレックスタッチ

2.7.3 臨床的有効性

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
図目次 5
表目次 6
略語一覧 10
2.7.3.1 背景及び概観 11
2.7.3.1.1 臨床開発プログラムの背景 11
2.7.3.1.2 有効性評価試験の概要 12
2.7.3.1.2.1 試験目的及び有効性エンドポイント 13
2.7.3.1.2.1.1 試験目的 13
2.7.3.1.2.1.2 有効性エンドポイント 14
2.7.3.1.2.2 試験デザイン 15
2.7.3.1.2.3 対照薬の選択 16
2.7.3.1.2.4 無作為割り付け及び盲検性 16
2.7.3.1.2.5 試験対象集団 17
2.7.3.1.2.6 投与期間 19
2.7.3.1.2.7 投与スケジュール 19
2.7.3.1.2.8 併用糖尿病薬 21
2.7.3.1.2.9 データの品質保証 21
2.7.3.1.2.10 有効性に関するエンドポイント 21
2.7.3.1.2.10.1 HbA1c - プライマリーエンドポイント 21
2.7.3.1.2.10.2 インスリン投与量 22
2.7.3.1.2.10.3 空腹時血糖値 22
2.7.3.1.2.10.4 9 点血糖値プロファイル（血糖自己測定による） 22
2.7.3.1.2.10.5 空腹時 C-ペプチド、空腹時ヒトインスリン、空腹時グルカゴン及びプロインスリン 23
2.7.3.1.2.10.6 体重及びウエスト周囲径 23
2.7.3.1.2.10.7 患者報告アウトカム 23
2.7.3.1.2.11 統計手法 24
2.7.3.1.2.11.1 解析対象集団 24
2.7.3.1.2.11.2 統計解析 24
2.7.3.1.2.11.3 プライマリーエンドポイント及び検証的エンドポイントの仮説検定及び多重性の調整 25

2.7.3.1.2.11.4 欠測データの影響の評価 26
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 27
2.7.3.2.1 4183 試験 27
2.7.3.2.2 4184 試験 28
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 31
2.7.3.3.1 試験対象集団 31
2.7.3.3.1.1 被験者の内訳 31
2.7.3.3.1.2 ベースライン特性 33
2.7.3.3.1.2.1 4183 試験 33
2.7.3.3.1.2.2 4184 試験 36
2.7.3.3.2 全試験における有効性の結果の比較検討 42
2.7.3.3.2.1 4183 試験 42
2.7.3.3.2.1.1 検証的検定の概要 42
2.7.3.3.2.1.2 HbA1c の変化量 43
2.7.3.3.2.1.3 HbA1c の治療目標の達成 45
2.7.3.3.2.1.4 インスリン投与量 46
2.7.3.3.2.1.5 空腹時血糖値 48
2.7.3.3.2.1.6 血糖自己測定値 49
2.7.3.3.2.1.7 体重 53
2.7.3.3.2.1.8 空腹時 C-ペプチド、インスリン、グルカゴン、プロインスリン 55
2.7.3.3.2.2 4184 試験 56
2.7.3.3.2.2.1 HbA1c の変化量 56
2.7.3.3.2.2.2 HbA1c の治療目標の達成 58
2.7.3.3.2.2.3 インスリン投与量 59
2.7.3.3.2.2.4 空腹時血糖値 60
2.7.3.3.2.2.5 血糖自己測定値 62
2.7.3.3.2.2.6 体重 64
2.7.3.3.2.2.7 患者報告アウトカム 66
2.7.3.3.2.3 GLP-1 受容体作動薬からの切り替え－海外試験（3851 試験） 67
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 71
2.7.3.3.3.1 人口統計学的要因の治療効果への影響 72
2.7.3.3.3.1.1 人口統計学的要因 - 年齢及び性別 72
2.7.3.3.3.1.2 人口統計学的要因 - BMI グループ 74
2.7.3.3.3.2 疾病の要因の治療効果への影響 75

2.7.3.3.3.2.1 疾病の要因 - 糖尿病罹病期間及びベースラインの HbA1c 75
2.7.3.3.3.2.2 疾病の要因 - 腎機能 78
2.7.3.3.3.2.3 疾病の要因 - 肝機能 79
2.7.3.3.3.3 前治療（糖尿病治療）の治療効果への影響 80
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 82
2.7.3.4.1 主要試験における IDegLira の投与量及び投与量調節法の根拠 82
2.7.3.4.2 開始用量及び投与量調節 83
2.7.3.4.2.1 Basal インスリン又は混合／配合インスリンによる治療を実施していない被験者 83
2.7.3.4.2.1.1 開始用量－4183 試験 83
2.7.3.4.2.1.2 投与開始時の血糖コントロール－4183 試験 84
2.7.3.4.2.1.3 投与開始時の胃腸障害の有害事象及び低血糖－4183 試験 84
2.7.3.4.2.1.4 10 用量ステップ未満の開始用量について－4183 試験 85
2.7.3.4.2.1.5 GLP-1 受容体作動薬による治療を実施中の被験者－海外臨床試験及び実臨床データ 88
2.7.3.4.2.2 Basal インスリン又は混合／配合インスリンによる治療を実施中の被験者 90
2.7.3.4.2.2.1 開始用量－4184 試験 90
2.7.3.4.2.2.2 投与開始時の血糖コントロール－4184 試験 91
2.7.3.4.2.2.3 投与開始時の胃腸障害の有害事象及び低血糖－4184 試験 92
2.7.3.4.2.2.4 10 用量ステップを超える開始用量について－4184 試験 93
2.7.3.4.3 投与終了時の投与量 96
2.7.3.4.3.1 投与終了時の IDegLira の投与量の分布 97
2.7.3.4.3.2 投与終了時の投与量別の血糖コントロール及び安全性 98
2.7.3.4.3.3 10 用量ステップ未満の投与について 104
2.7.3.4.4 推奨される用法及び用量 105
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 107
2.7.3.5.1 投与後 52 週の有効性の結果 107
2.7.3.5.2 抗体産生 107
2.7.3.5.2.1 抗インスリン抗体 107
2.7.3.5.2.2 抗リラグルチド抗体 108
2.7.3.6 付録 109
参考文献 110

2.7.3.6 付録

2.7.3.6.1 有効性データ

図目次

ページ

図 2.7.3.1-1 4183 試験の試験デザイン 15
図 2.7.3.1-2 4184 試験の試験デザイン 16
図 2.7.3.3-1 HbA1c（%）の経時推移 - FAS（4183 試験） 43
図 2.7.3.3-2 1 日総インスリン投与量（単位：実投与量）の経時推移 - SAS（4183 試験） 47
図 2.7.3.3-3 空腹時血糖値の経時推移 - FAS（4183 試験） 48
図 2.7.3.3-4 投与量調節のための朝食前空腹時血糖値（血糖自己測定）の経時推移 - FAS（4183 試験） 50
図 2.7.3.3-5 9 点血糖値（血糖自己測定）プロファイル - FAS（4183 試験） 51
図 2.7.3.3-6 体重の経時推移 - FAS（4183 試験） 53
図 2.7.3.3-7 HbA1c（%）の経時推移 - FAS（4184 試験） 56
図 2.7.3.3-8 1 日総インスリン投与量（単位：実投与量）の経時推移 - SAS（4184 試験） 59
図 2.7.3.3-9 空腹時血糖値の経時推移 - FAS（4184 試験） 61
図 2.7.3.3-10 投与量調節のための朝食前空腹時血糖値（血糖自己測定）の経時推移 - FAS（4184 試験） 62
図 2.7.3.3-11 9 点血糖値（血糖自己測定）プロファイル - FAS（4184 試験） 63
図 2.7.3.3-12 体重の経時推移 - FAS（4184 試験） 65
図 2.7.3.3-13 試験デザイン（3851 試験） 67
図 2.7.3.4-1 胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合 - SAS（4183 試験） 85
図 2.7.3.4-2 開始用量別の 1 日総インスリン投与量（単位） - SAS（4183 試験） 86
図 2.7.3.4-3 開始用量別の投与量調節のための朝食前空腹時血糖値（血糖自己測定） - 経時推移（平均） - FAS（4183 試験） 87
図 2.7.3.4-4 投与量調節のための朝食前空腹時血糖値（血糖自己測定）の経時推移 - FAS（3851 試験） 89
図 2.7.3.4-5 スクリーニング時及び治験薬投与開始時の 1 日インスリン投与量の散布図 - SAS（4184 試験） 90
図 2.7.3.4-6 スクリーニング時の 1 日インスリン投与量別の投与量調節のための朝食前空腹時血糖値（血糖自己測定） - 経時推移 - FAS（4184 試験） 92
図 2.7.3.4-7 胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合 - SAS（4184 試験） 93
図 2.7.3.4-8 IDegLira の開始用量別の胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合 - SAS（4184 試験） 95
図 2.7.2.4-9 開始用量別の重大な又は血糖値確定低血糖の被験者あたりの発現件数 - 平均累積関数 - SAS（4184 試験） 96

図 2.7.3.4-10　投与終了時の IDegLira の投与量が 10 用量ステップ未満の被験者におけるインスリン投与量（単位）‐個々の被験者の経時推移‐SAS（4183 試験）.....104

表目次

ページ

表 2.7.3.1-1　完了した日本人被験者を対象とした国内第 3 相試験の概要.....12
表 2.7.3.1-2　4183 試験及び 4184 試験のプライマリーエンドポイント、検証的セカンダリーエンドポイント及び一部の補足的セカンダリーエンドポイント（いずれも事前に規定）.....14
表 2.7.3.1-3　主な選択基準‐4183 試験及び 4184 試験*.....17
表 2.7.3.1-4　有効性評価に関連する主な除外基準‐4183 試験及び 4184 試験*.....18
表 2.7.3.1-5　主な中止・脱落基準‐4183 試験及び 4184 試験*.....19
表 2.7.3.1-6　4183 試験及び 4184 試験における IDegLira 又は IDeg の投与量調節*.....20
表 2.7.3.1-7　IDegLira の用量ステップ及び対応する各成分の用量.....20
表 2.7.3.1-8　スクリーニング時の糖尿病治療及び試験期間中の併用糖尿病薬.....21
表 2.7.3.1-9　プライマリーエンドポイント及び検証的セカンダリーエンドポイントの仮説検定及び多重性の調整.....25
表 2.7.3.3-1　被験者の内訳（4183 試験）.....32
表 2.7.3.3-2　被験者の内訳（4184 試験）.....33
表 2.7.3.3-3　被験者背景及びベースライン特性‐FAS（4183 試験）.....34
表 2.7.3.3-4　主なベースライン特性‐FAS（4183 試験）.....35
表 2.7.3.3-5　スクリーニング時の経口糖尿病薬‐層別因子‐FAS（4183 試験）.....36
表 2.7.3.3-6　被験者背景及びベースライン特性‐FAS（4184 試験）.....37
表 2.7.3.3-7　主なベースライン特性‐FAS（4184 試験）.....38
表 2.7.3.3-8　スクリーニング時の Basal インスリン及び混合／配合インスリンの投与量‐FAS（4184 試験）.....40
表 2.7.3.3-9　スクリーニング時の糖尿病治療ー層別因子‐FAS（4184 試験）.....41
表 2.7.3.3-10　投与後 52 週のプライマリーエンドポイント及び検証的セカンダリーエンドポイントの解析結果‐FAS（4183 試験）.....42
表 2.7.3.3-11　ベースライン及び投与終了時の HbA1c（%）ならびにベースラインからの変化量‐FAS（4183 試験）.....44
表 2.7.3.3-12　投与後 52 週における HbA1c の変化量（%）‐主要解析‐FAS（4183 試験）.....44
表 2.7.3.3-13　投与後 52 週に HbA1c 目標値を達成した被験者の割合（IDegLira vs. IDeg）‐FAS（4183 試験）.....45

表 2.7.3.3-14　投与後 52 週に HbA1c 目標値を達成した被験者の割合（IDegLira vs.リラグルチド）－FAS（4183 試験）.....46
表 2.7.3.3-15　1 週時及び投与終了時の 1 日総インスリン投与量（単位：実投与量）－FAS（4183 試験）.....47
表 2.7.3.3-16　ベースライン及び投与終了時の空腹時血糖値（mg/dL）ならびにベースラインからの変化量－FAS（4183 試験）.....49
表 2.7.3.3-17　ベースライン及び投与後 52 週における食後血糖増加量の平均－FAS（4183 試験）.....52
表 2.7.3.3-18　投与後 52 週における食後血糖増加量のベースラインからの変化量－統計解析（IDegLira vs. IDeg）－FAS（4183 試験）.....52
表 2.7.3.3-19　投与後 52 週における食後血糖増加量のベースラインからの変化量－統計解析（IDegLira vs.リラグルチド）－FAS（4183 試験）.....52
表 2.7.3.3-20　ベースライン及び投与終了時の体重（kg）ならびにベースラインからの変化量－FAS（4183 試験）.....54
表 2.7.3.3-21　ベースライン及び投与後 52 週の空腹時 C-ペプチド、ヒトインスリン、グルカゴン及びプロインスリン – 幾何平均 – FAS（4183 試験）.....55
表 2.7.3.3-22　ベースライン及び投与終了時の HbA1c（%）ならびにベースラインからの変化量－FAS（4184 試験）.....57
表 2.7.3.3-23　投与後 26 週における HbA1c の変化量（%）－主要解析－FAS（4184 試験）.....57
表 2.7.3.3-24　投与後 26 週に HbA1c 目標値を達成した被験者の割合－FAS（4184 試験）.....58
表 2.7.3.3-25　1 週時及び投与終了時の 1 日総インスリン投与量（単位：実投与量）－FAS（4184 試験）.....60
表 2.7.3.3-26　ベースライン及び投与終了時の空腹時血糖値（mg/dL）ならびにベースラインからの変化量－FAS（4184 試験）.....61
表 2.7.3.3-27　ベースライン及び投与後 26 週における食後血糖増加量の平均－FAS（4184 試験）.....64
表 2.7.3.3-28　投与後 26 週における食後血糖増加量のベースラインからの変化量－統計解析－FAS（4184 試験）.....64
表 2.7.3.3-29　ベースライン及び投与終了時の体重（kg）ならびにベースラインからの変化量－FAS（4184 試験）.....65
表 2.7.3.3-30　投与後 26 週における DTR-QOL スコアのベースラインからの変化量－統計解析－FAS（4184 試験）.....66
表 2.7.3.3-31　投与後 26 週における EQ-5D-5L スコアのベースラインからの変化量－統計解析－FAS（4184 試験）.....67
表 2.7.3.3-32　被験者背景－FAS（3851 試験）.....68
表 2.7.3.3-33　HbA1c－FAS（3851 試験）.....69

表 2.7.3.3-34　空腹時血糖値 - FAS（3851 試験）.....69
表 2.7.3.3-35　体重 - FAS（3851 試験）.....70
表 2.7.3.3-36　内因性及び外因性民族的要因で定義されたサブグループ.....71
表 2.7.3.3-37　年齢グループ別の HbA1c（%）の変化量 - FAS（4183 試験）.....72
表 2.7.3.3-38　年齢グループ別の投与後 52 週における HbA1c（%）の変化量 - 統計解析 - FAS（4183 試験）.....72
表 2.7.3.3-39　年齢グループ別の HbA1c（%）の変化量 - FAS（4184 試験）.....73
表 2.7.3.3-40　男女別の HbA1c（%）の変化量 - FAS（4183 試験）.....73
表 2.7.3.3-41　男女別の HbA1c（%）の変化量 - FAS（4184 試験）.....74
表 2.7.3.3-42　BMI（kg/m^2）グループ別の HbA1c（%）の変化量 - FAS（4183 試験）.....74
表 2.7.3.3-43　BMI（kg/m^2）グループ別の HbA1c（%）の変化量 - FAS（4184 試験）.....75
表 2.7.3.3-44　糖尿病罹病期間別の HbA1c（%）の変化量 - FAS（4183 試験）.....75
表 2.7.3.3-45　糖尿病罹病期間別の HbA1c（%）の変化量 - FAS（4184 試験）.....76
表 2.7.3.3-46　ベースラインの HbA1c 別の HbA1c（%）の変化量 - FAS（4183 試験）.....76
表 2.7.3.3-47　ベースラインの HbA1c 別の投与後 52 週における HbA1c（%）の変化量 - 統計解析 - FAS（4183 試験）.....77
表 2.7.3.3-48　ベースラインの HbA1c 別の HbA1c（%）の変化量 - FAS（4184 試験）.....77
表 2.7.3.3-49　腎機能グループ別の HbA1c（%）の変化量 - FAS（4183 試験）.....78
表 2.7.3.3-50　腎機能グループ別の HbA1c（%）の変化量 - FAS（4184 試験）.....78
表 2.7.3.3-51　肝機能グループ別の HbA1c（%）の変化量 - FAS（4183 試験）.....79
表 2.7.3.3-52　肝機能グループ別の HbA1c（%）の変化量 - FAS（4184 試験）.....79
表 2.7.3.3-53　前治療の経口糖尿病薬グループ別の HbA1c（%）の変化量 - FAS（4183 試験）.....80
表 2.7.3.3-54　前治療の糖尿病治療グループ別の HbA1c（%）の変化量 - FAS（4184 試験）.....81
表 2.7.3.4-1　IDegLira（用量ステップ）及び IDeg（単位）の開始用量 - SAS（4183 試験）.....84
表 2.7.3.4-2　開始用量別（10 用量ステップ／単位未満、10 用量ステップ／単位以上）の HbA1c（%） - FAS（4183 試験）.....87
表 2.7.3.4-3　IDegLira（用量ステップ）の開始用量 - SAS（3851 試験）.....88
表 2.7.3.4-4　投与開始時のインスリン投与量 - SAS（4184 試験）.....94
表 2.7.3.4-5　開始用量別（10 用量ステップ／単位以下、10 用量ステップ／単位超）の HbA1c（%） - FAS（4184 試験）.....94
表 2.7.3.4-6　投与後 52 週又は 26 週における IDegLira 及び IDeg の投与量（用量ステップ／単位）の分布 - SAS（4183 試験及び 4184 試験）.....98
表 2.7.3.4-7　HbA1c（%） - 投与終了時の投与量別（50 用量ステップ／単位未満、50 用量ステップ／単位以上） - FAS（4183 試験及び 4184 試験）.....100

表 2.7.3.4-8　HbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合 - 投与終了時の投与量別（50 用量ステップ／単位未満、50 用量ステップ／単位以上） - FAS（4183 試験及び 4184 試験）.....101
表 2.7.3.4-9　有害事象及び胃腸障害の有害事象 - 投与終了時の投与量別（50 用量ステップ／単位未満、50 用量ステップ／単位以上） - SAS（4183 試験及び 4184 試験）.....102
表 2.7.3.4-10　低血糖 - 投与終了時の投与量別（50 用量ステップ／単位未満、50 用量ステップ／単位以上） - SAS（4183 試験及び 4184 試験）.....103

略語一覧

α-GI	:	α-glucocidase inhibitor（α-グルコシダーゼ阻害薬）
ADA	:	American Association of Clinical Endocrinologists（米国糖尿病学会）
AE	:	adverse event（有害事象）
ALT	:	alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
ANCOVA	:	analysis of covariance（共分散分析）
AST	:	aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
BG	:	blood glucose（血糖値）
BMI	:	body mass index〔体容量指数：体重(kg)／身長$(m)^2$〕
CI	:	confidence interval（信頼区間）
CKD-EPI	:	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
DTR-QOL	:	Diabetes Therapy-Related Quality Of Life（糖尿病 QOL 質問表）
eGFR	:	estimated glomerular filtration rate
EOT	:	end of text
EQ-5D-5L	:	five-level EuroQol five-dimensional questionnaire
EXTRA	:	European Xultophy Treatment Retrospective Audit
FAS	:	full analysis set（最大の解析対象集団）
FPG	:	fasting plasma glucose（空腹時血糖値）
GCP	:	Good Clinical Practice（医薬品の臨床試験の実施の基準）
GIAE	:	gastrointestinal adverse event（胃腸障害の有害事象）
GLP-1	:	glucagon-like peptide-1（グルカゴン様ペプチド-1）
GLP-1 RA	:	glucagon-like peptide-1 receptor agonist（GLP-1 受容体作動薬）
HbA1c	:	glycosylated haemoglobin（グリコヘモグロビン A1c）
ICH	:	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）
IDeg	:	insulin degludec（インスリン デグルデク）
IDegLira	:	insulin degludec/liraglutide（インスリン デグルデク／リラグルチド）
ITT	:	intention to treat
LLOQ	:	lower limit of quantification（定量下限未満）
LOCF	:	last observation carried forward
MMRM	:	mixed model for repeated measurements（繰り返し測定に対する混合モデル）
OAD	:	oral anti-diabetic drug（経口糖尿病薬）
OD	:	once daily（1 日 1 回）
PYE	:	patient years of exposure
SAS	:	safety analysis set（安全性解析対象集団）
SD	:	standard deviation（標準偏差）
SGLT2	:	sodium-glucose cotransporter-2（ナトリウム-グルコース共輸送体 2）
SMBG	:	self-measured blood glucose
SU	:	Sulphonylureas（スルホニルウレア薬）
TZD	:	Thiazolidinediones（チアゾリジン薬）
VAS	:	visual analogue scale（視覚的アナログスケール）

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 臨床開発プログラムの背景

インスリン デグルデク／リラグルチド（IDegLira）は、持効型インスリン製剤であるインスリン デグルデク（IDeg）と、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体作動薬であるリラグルチドの配合剤である。IDegLira は、食事・運動療法と合わせて 1 日 1 回皮下投与することにより、2 型糖尿病患者の血糖コントロールの改善を目的としている。

Basal インスリンアナログである IDeg は、1 型及び 2 型糖尿病の治療薬（1 日 1 回皮下投与）として、2012 年の最初の承認（日本）以降、これまでに多くの国々で承認を取得している（販売名：トレシーバ®）。IDeg は、臨床用量での作用持続時間が 42 時間を超えており、平坦かつ安定した薬力学的作用プロファイルを示し、血糖降下作用の日間変動が小さいという特徴を有している。本臨床概要では、トレシーバ®はその有効成分である IDeg の名称で記載する。

内因性のヒト GLP-1 アナログであるリラグルチドは、2009 年の最初の承認以降（日本は 2010 年）、2 型糖尿病患者の治療薬として多くの国々で承認を取得している（販売名：ビクトーザ®）。2 型糖尿病患者の治療におけるリラグルチド（1 日 1 回皮下投与）の承認最高用量は、日本では 0.9 mg、海外は 1.8 mg である。現在、日本ではリラグルチドの最高用量を 1.8 mg とする承認事項一部変更承認申請を行い、審査中である。リラグルチドはグルコース濃度依存的にインスリン分泌を促進し、血糖値が高い場合にグルカゴン分泌を抑制する。また、リラグルチドは空腹感を低減し、エネルギー摂取量の低下に関連する作用機序により、体重及び体脂肪を減少させる。本臨床概要では、全般的にビクトーザ®はその有効成分であるリラグルチドの名称で記載する。

IDegLira は、諸外国（欧州及び米国を含む）で 2 型糖尿病の治療薬として承認を取得し、販売されている。IDegLira は、Basal インスリンと GLP-1 受容体作動薬の持つそれぞれのベネフィットを 1 日 1 回の注射で提供可能な製剤として開発された。2 つの有効成分の作用を併せ持つ IDegLira による治療により、2 型糖尿病患者において、Basal インスリン単剤に比べ低血糖及び体重増加のリスクを抑えながら、空腹時及び食後の血糖コントロールを改善すると期待される。また、リラグルチド単剤での治療と比較して、IDegLira では用量漸増が緩徐であるため、胃腸障害（一過性）の副作用の発現頻度が低くなると考えられる。これらのことは、IDegLira の臨床試験プログラムで確認されている。

IDegLira はペン型注入器と一体化したプレフィルド製剤として提供される（1 mL あたり IDeg 100 単位とリラグルチド 3.6 mg）。この IDeg とリラグルチドの配合比率は固定であり、IDegLira の用量を増減しても両有効成分の比率は一定となる。IDegLira は、最適な血糖コントロールと低血糖リスクのバランスを考慮しながら、患者個々の必要性に応じて投与する製剤である。Basal インスリン製剤による治療と同様に、患者の空腹時血糖値に基づく投与量調節を用いて血糖コントロールを最適化する。
IDegLira は IDeg 1 単位／リラグルチド 0.036 mg ずつの投与量調節が可能であり、プレフィルド製剤のペンで、1 回の投与において 1 から 50 の範囲（IDeg：1～50 単位、リラグルチド：0.036～1.8 mg に相

当）で設定できる。なお、IDegLira の臨床開発プログラムでは、投与量の単位に「用量ステップ」を用いており、本臨床概要でも IDegLira の投与量の単位は「用量ステップ」と表記する。

2.7.3.1.2 有効性評価試験の概要

日本人 2 型糖尿病患者における臨床的有効性を評価した検証的試験の概要を表 2.7.3.1-1 に示す。

IDegLira の臨床試験は、プロジェクト番号（NN9068）と固有の 4 桁の番号にて特定する。本臨床概要では、臨床試験は 4 桁の固有の番号「XXXX」を用いて「XXXX 試験」と表記する。

表 2.7.3.1-1 完了した日本人被験者を対象とした国内第 3 相試験の概要

試験ID	試験目的	試験デザイン	投与方法	被験者数（FAS）	被験者集団	投与期間
4183試験	有効性及び安全性	多施設、無作為割り付け、3群並行、非盲検試験	IDegLira及びIDeg： 推奨開始用量はIDegLira群では10用量ステップ、IDeg群では10単位。1日1回投与し、1週間に2回投与量を調節。最高用量はIDegLira群では50用量ステップ、IDeg群では最高用量の設定はなし。 リラグルチド： 開始用量は0.3 mg/日。1週間に0.3 mg/日ずつ、目標用量1.8 mg/日まで漸増。 すべての群で、経口糖尿病薬単剤（メトホルミン、α-GI、TZD、SU、SGLT-2阻害薬又はグリニド）を併用	819例 IDegLira群: 275例 IDeg群: 271例 リラグルチド群: 273例	経口糖尿病薬単剤（メトホルミン、α-GI、TZD、SU、SGLT-2阻害薬又はグリニド）で治療していた2型糖尿病患者	52週間
4184試験	有効性及び安全性	多施設、無作為割り付け、2群並行、二重盲検、treat-to-target試験	IDegLira及びIDeg： 推奨開始用量はIDegLira群及びIDeg群でそれぞれ10用量ステップ及び10単位とし、それぞれ16用量ステップ及び16単位まで選択可能。1日1回投与し、1週間に2回投与量を調節。最高用量はIDegLira群及びIDeg群でそれぞれ50用量ステップ及び50単位。 いずれの群でもメトホルミンを併用	210例 IDegLira群:105例 IDeg群: 105例	Basalインスリン又は混合／配合インスリン＋メトホルミン±その他の経口糖尿病薬*単剤で治療していた2型糖尿病患者	26週間

略語: IDeg: インスリン デグルデク、IDegLira: インスリン デグルデク／リラグルチド、α-GI: α-グルコシダーゼ阻害薬、SGLT-2 阻害薬: ナトリウム-グルコース共輸送体 2 阻害薬、SU: スルホニルウレア薬、TZD: チアゾリジン薬、FAS：最大の解析対象集団

*: その他の経口糖尿病薬：SU、グリニド、α-GI、SGLT-2 阻害薬又は TZD

4183 試験の治験総括報告書の完成時には、上述の 2 試験に加え、IDegLira の有効性及び安全性を評価した 9 つの海外第 3 相臨床試験（26 週間及び 52 週間）が完了していた（3697 試験、3912 試験、3851 試験、3951 試験、3952 試験、4119 試験、4056 試験、4185 試験及び 4229 試験）。これらの試験の詳細については Module 2.7.6 及び治験総括報告書（Module 5.3.5.1）を参照のこと。

本臨床概要において、IDegLira の有効性は主に 2 つの国内第 3 相試験（4183 試験及び 4184 試験）に基づいて評価した。GLP-1 受容体作動薬から IDegLira への切り替えに関する情報を補足するため、GLP-1 受容体作動薬による治療で十分な血糖コントロールが得られていない 2 型糖尿病患者を対象とした海外第 3 相試験（3851 試験）の結果の要約を 2.7.3.3.2.3 に提示する。

2.7.3.1.2.1　試験目的及び有効性エンドポイント

2.7.3.1.2.1.1　試験目的

国内で実施した 2 つの検証的試験の主要目的は、2 型糖尿病患者を対象として、グリコヘモグロビン A1c（HbA1c）のベースラインからの変化量を対照群と比較し、血糖コントロールに対する IDegLira の有効性を検証することであった〔各試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）参照〕。また、これらの試験では、全般的な臨床的有益性及び安全性を、IDegLira（固定比率の配合剤）と IDegLira の各成分（IDeg とリラグルチド）と比較した。

4183 試験

主要目的

日本人 2 型糖尿病患者を対象として、経口糖尿病薬単剤の併用下での IDegLira の血糖コントロールにおける有効性を検証する。

これは、投与後 52 週における血糖コントロールについて、IDegLira のリラグルチドに対する優越性及び IDeg に対する非劣性を示すことで行う。

副次的目的

ベースラインから投与後 52 週までの体重の変化量、低血糖の発現件数及び血糖コントロールについて、IDegLira の IDeg に対する優越性を検証する。

投与後 52 週における IDegLira、IDeg 及びリラグルチドの全般的な有効性及び安全性を比較検討する。

4184 試験

主要目的

日本人 2 型糖尿病患者を対象として、投与後 26 週における血糖コントロールについて、IDegLira の IDeg に対する優越性を検証する。

副次的目的

日本人 2 型糖尿病患者を対象として、投与後 26 週における IDegLira 及び IDeg の全般的な有効性及び安全性を比較検討する。

2.7.3.1.2.1.2 有効性エンドポイント

本臨床概要に提示する 4183 試験及び 4184 試験のプライマリーエンドポイント、検証的セカンダリーエンドポイント及び一部の補足的セカンダリーエンドポイント（いずれも事前に規定された）を表 2.7.3.1-2 に示す。評価方法の要約及び詳細はそれぞれ、2.7.3.1.2.10 及び各試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）を参照のこと。これらのエンドポイントの結果については 2.7.3.3.2 に示す。

表 2.7.3.1-2 4183 試験及び 4184 試験のプライマリーエンドポイント、検証的セカンダリーエンドポイント及び一部の補足的セカンダリーエンドポイント（いずれも事前に規定）

Endpoints	Trial 4183	Trial 4184
HbA_{1c}	X[a,b]	X[a]
Responders for HbA_{1c} targets	X[c]	X[c]
Insulin dose	X[c]	X[c]
FPG	X[c]	X[c]
9-point SMBG profile	X[c]	X[c]
Body weight	X[b]	X[c]
Fasting C-peptide, insulin, glucagon, pro insulin	X[c]	
Patient-reported outcomes		X[c]

[a]Primary endpoint; [b]Pre-specified confirmatory secondary efficacy endpoint tested with the aim to confirm superiority of IDegLira vs. IDeg; [c]Pre-specified supportive secondary endpoint

For HbA_{1c} in Trial 4183, primary hypotheses were superiority of IDegLira vs. liraglutide and non-inferiority of IDegLira vs. IDeg. Confirmatory secondary hypothesis was superiority of IDegLira vs. IDeg as a part of hierarchical testing procedure

Abbreviations: FPG = fasting plasma glucose; HbA_{1c} = glycosylated haemoglobin; SMBG = self-measured blood glucose

有効性エンドポイントとして事前に規定した心血管系リスク因子（空腹時脂質及び血圧）は Module 2.7.4.3.3 及び 2.7.4.4.5 を参照のこと。また、4183 試験の検証的セカンダリーエンドポイントとして事前に規定した重大な又は血糖値確定低血糖の発現件数については、Module 2.7.4.2.1.18 を参照のこと。

2.7.3.1.2.2　　試験デザイン

4183 試験

4183 試験は、経口糖尿病薬単剤〔メトホルミン、α-グルコシダーゼ阻害薬（α-GI）、チアゾリジン（TZD）、スルホニルウレア薬（SU）、ナトリウム-グルコース共輸送体 2 阻害薬（SGLT-2 阻害薬）又はグリニドのいずれか〕による治療で十分な血糖コントロールが得られていない日本人 2 型糖尿病患者を対象とした、52 週間、多施設共同、無作為割り付け、3 群並行、非盲検試験であった。本試験の目的は、IDegLira の成分である IDeg（最高用量を設定せず）及びリラグルチド（1.8 mg）との比較により IDegLira（固定比率の配合剤）の有効性及び安全性を評価することであった（図 2.7.3.1-1）。被験者は前治療の経口糖尿病薬（用量は変更せず）の併用下で、IDegLira、IDeg 又はリラグルチドを 1 日 1 回投与した（割り付け比率は 1：1：1）。前治療の経口糖尿病薬による層別割り付けを行った。無作為割り付けされた被験者の約 50%が HbA1c 8.3%超となるようにし、さらに前治療の経口糖尿病薬ごとに、HbA1c 8.3%以下と 8.3%超の被験者数が同数となることを目指した。

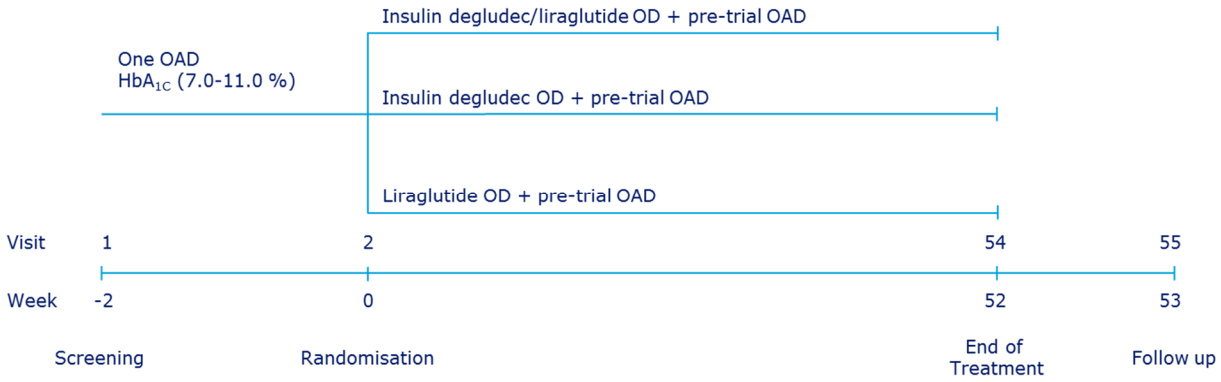


図 2.7.3.1-1　　4183 試験の試験デザイン

4184 試験

4184 試験は、メトホルミン単剤又はメトホルミンと他の経口糖尿病薬（SU、グリニド、α-GI、SGTL-2 阻害薬又は TZD のいずれか）を併用した Basal インスリン又は混合／配合インスリンによる治療で十分な血糖コントロールが得られていない日本人 2 型糖尿病患者を対象とした、26 週間、無作為割り付け、2 群並行、二重盲検、多施設共同、treat-to-target 試験であった。本試験の目的は、IDegLira の成分である IDeg（最高用量 50 単位）との比較により IDegLira（固定比率の配合剤）の有効性及び安全性を評価することであった（図 2.7.3.1-2）。被験者はメトホルミンによる治療に加え、IDegLira 又は

IDeg の 1 日 1 回投与（割り付け比率は 1：1）を受けた。前治療（メトホルミン＋Basal インスリン、メトホルミン＋Basal インスリン＋その他の経口糖尿病薬、メトホルミン＋混合／配合インスリン、メトホルミン＋混合／配合インスリン＋その他の経口糖尿病薬）による層別割り付けを行った。

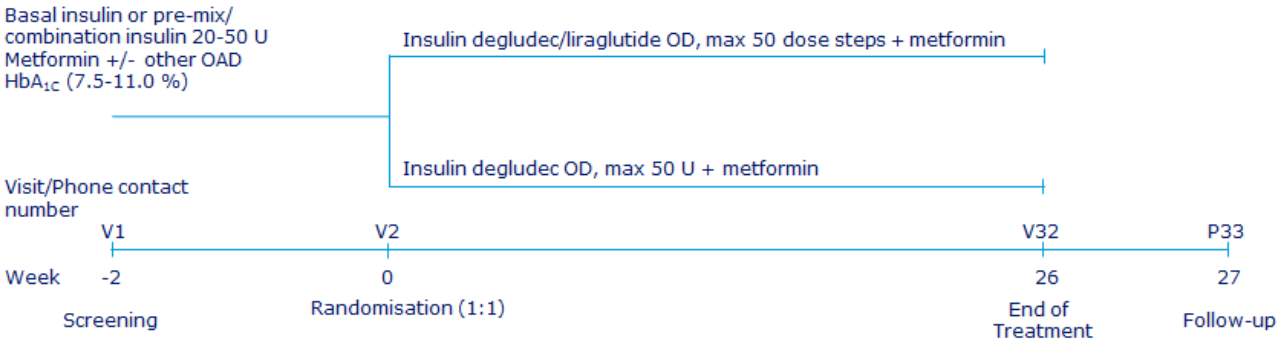


図 2.7.3.1-2　　4184 試験の試験デザイン

2.7.3.1.2.3　　対照薬の選択

4183 試験及び 4184 試験では、当局の助言（詳細は Module 1.5 参照）に従い、配合剤（IDegLira）のリスク・ベネフィットのプロファイルを各成分（IDeg とリラグルチド）と比較して評価するために IDeg 及びリラグルチドを対照薬とした。4184 試験では、IDegLira におけるリラグルチドの追加効果を同程度の用量の IDeg と比較して評価するために IDeg（最高用量 50 単位）を対照薬とした。

2.7.3.1.2.4　　無作為割り付け及び盲検性

4183 試験では、被験者は IDegLira、IDeg 又はリラグルチド（いずれも 1 日 1 回投与）のいずれかに 1：1：1 の比率で無作為割り付けされた。割り付けにあたっては前治療の経口糖尿病薬による層別化を行った。無作為割り付けされた被験者の約 50%が HbA1c 8.3%超となるようにした。本試験では 2 つの異なる投与方法（固定用量でのリラグルチドの治療及び treat-to-target 法による IDeg 及び IDegLira の治療）が行われたため、非盲検のデザインが選択された。また、用量調節を行う群でも、最高用量が異なっていたため盲検化できなかった。

4184 試験は二重盲検試験であった。被験者は IDegLira 又は IDeg を投与する群に 1：1 の比率で無作為割り付けされた。割り付けにあたっては前治療（メトホルミン＋Basal インスリン、メトホルミン＋Basal インスリン＋その他の経口糖尿病薬、メトホルミン＋混合／配合インスリン、メトホルミン＋混合／配合インスリン＋その他の経口糖尿病薬）による層別化を行った。

2.7.3.1.2.5　試験対象集団

いずれの試験においても、良好な血糖コントロールを達成するために治療の最適化が必要な患者（年齢 20 歳以上）を代表するように試験対象集団を選択した。ICH ガイドライン（高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン[1]）に従い、65 歳超の被験者も組み入れられた。

両試験の主な選択基準及び除外基準を以下に示す。すべての選択基準及び除外基準ならびにその設定根拠については各試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）の Section 9 を参照のこと。

選択基準

すべての被験者が治療の最適化が必要な（HbA1c を指標として、十分な血糖コントロールが得られていない）患者であり、意図した 2 型糖尿病患者集団となるように選択基準（表 2.7.3.1-3）を設定した。

表 2.7.3.1-3　主な選択基準 - 4183 試験及び 4184 試験*

4183 試験

- 治験に関連する何らかの手順を実施する前に、本試験への参加について文書による同意が得られている
- 2 型糖尿病患者
- 性別不問、年齢 20 歳以上
- HbA1c 7.0%以上 11.0%以下
- 現在の糖尿病治療：
  - 60 日間以上の経口糖尿病薬単剤（メトホルミン、α-GI、TZD、SU、SGLT-2 阻害薬又はグリニド）による安定した（薬剤及びその投与量に変更がない）治療
- BMI（kg/m^2）が 20 以上

4184 試験

- 治験に関連する何らかの手順を実施する前に、本試験への参加について文書による同意が得られている
- 2 型糖尿病患者
- 性別不問、年齢 20 歳以上
- HbA1c 7.5%以上 11.0%以下
- 現在の糖尿病治療：
  - 60 日間以上の安定した投与量（20 単位以上 50 単位以下、変動は±20%以内）での Basal インスリン又は混合／配合インスリンの 1 日 1 回投与又は 2 回投与による治療
  - 60 日間以上の安定した投与量でのメトホルミンによる治療
  - メトホルミンに加えて、60 日間以上の安定した投与量での経口糖尿病薬単剤（SU、グリニド、α-GI、SGLT-2 阻害薬又は TZD）による治療
- BMI（kg/m^2）が 23 以上

略語： α-GI: α-グルコシダーゼ阻害薬、SGLT-2 阻害薬: ナトリウム-グルコース共輸送体 2 阻害薬、SU: スルホニルウレア薬、TZD: チアゾリジン薬

*すべての選択基準については各試験の治験総括報告書〔4183 試験（M 5.3.5.1）、Section 9.3 及び 4184 試験（Module 5.3.5.1）、Section 9.3〕を参照のこと。

除外基準

臨床的に問題となる併発疾患（例：腎／肝機能障害、心疾患、癌、膵炎）を有する被験者は、異なる治療目標を設定する個別の治療が必要な場合があるため、またその併発疾患に関連して試験を中止する可能性が高いため、このような被験者を除外するように除外基準（表 2.7.3.1-4）を設定した。安定した前治療に基づいたベースラインの HbA1c を確実に得るために、糖尿病治療薬等の薬剤の使用に関する制限を設けた。

表 2.7.3.1-4　　有効性評価に関連する主な除外基準 - 4183 試験及び 4184 試験*

4183 試験 ● インスリン治療歴を有する被験者（ただし、妊娠糖尿病を含む併発疾患のための短期間のインスリン投与については可とする） ● スクリーニング前 60 日以内に、選択基準に示された糖尿病治療薬以外の糖尿病治療薬及び肥満治療薬の投与を受けた被験者
4184 試験 ● スクリーニング前 60 日以内に糖尿病治療薬（混合／配合インスリン、Basal インスリン、メトホルミン、SU、グリニド、α-GI、SGLT-2 阻害薬又は TZD を除く）の投与を受けた、又は糖代謝に影響を及ぼすと考えられる併用薬剤の変更が予測される被験者（副腎皮質ステロイド剤の全身投与、Bolus インスリンの投与等）（治験責任医師の判断による） ● スクリーニング前 60 日以内に GLP-1 受容体作動薬の投与を受けた被験者。又はいずれかの時点で安全性に対する懸念、忍容性上の問題、又は薬効欠如（治験責任医師の判断による）の理由により GLP-1 受容体作動薬の投与を中止した被験者 ● スクリーニング前 60 日以内に DPP-4 阻害薬の投与を受けた被験者

略語：GLP-1:グルカゴン様ペプチド-1、DPP-4: ジペプチジルペプチダーゼ 4、α-GI: α-グルコシダーゼ阻害薬、SGLT-2 阻害薬: ナトリウム-グルコース共輸送体 2 阻害薬、SU: スルホニルウレア薬、TZD: チアゾリジン薬

*すべての除外基準については各試験の治験総括報告書〔4183 試験（Module 5.3.5.1）、Section 9.3 及び 4184 試験（Module 5.3.5.1）、Section 9.3、3912 試験（Module 5.3.5.1）〕を参照のこと。

中止・脱落基準

被験者はいつでも自由意思により参加を中止することができた。また、安全性上の懸念又は試験手順の不遵守がみられる場合、治験責任医師の判断で被験者の試験への参加を中止することができた。中止・脱落があっても被験者の補充は行わないこととした。検証的試験の主な中止・脱落基準（表 2.7.3.1-5）は、被験者の安全を確保するため、また無効な治療への長期にわたる曝露を防ぐために設定された。

表 2.7.3.1-5　　主な中止・脱落基準 - 4183 試験及び 4184 試験*

4183 試験及び 4184 試験

- 糖代謝又は脂質代謝に影響を及ぼすと考えられる薬剤の全身投与（副腎皮質ステロイド剤の全身投与等）を開始する場合
- 被験者が妊娠した場合又は妊娠を希望した場合
- 3 日連続の朝食前血糖値（血糖自己測定による）又は中央測定機関にて測定した空腹時血糖値が以下の基準値を超える場合

  ベースラインから投与後 6 週：270 mg/dL（15.0 mmol/L）

  投与後 7 週～12 週：240 mg/dL（13.3 mmol/L）

  投与後 13 週～26 週（4184 試験）及び 52 週（4183 試験）：200 mg/dL（11.1 mmol/L）

  高血糖を引き起こすと考えられる他の原因がない場合、治験責任医師はできるだけ速やかに空腹時血糖値を確認するための測定（中央測定機関にて）を実施する。高血糖を引き起こすと考えられる原因がなく、かつ確認した空腹時血糖値が上述の基準を超えている場合、被験者は試験を中止しなければならない。
- 急性膵炎と診断された場合

4183 試験のみ

- リラグルチドの投与を忍容できない場合

  リラグルチド群に割り付けられた被験者で、用量漸増を忍容できない又は用量維持期間において目標用量（1.8 mg/日）による治療を忍容できない場合

*すべての中止・脱落基準については各試験の治験総括報告書〔4183 試験（Module 5.3.5.1）、Section 9.3、4184 試験（Module 5.3.5.1）、Section 9.3、3912 試験（Module 5.3.5.1）〕を参照のこと。

2.7.3.1.2.6　　投与期間

4183 試験及び 4184 試験の投与期間はそれぞれ 52 週間及び 26 週間であった。

インスリンの用量調節を行った過去の試験での経験に基づき、安定した HbA1c に到達するのに 26 週間は十分な投与期間と考えられた。

4183 試験では、3 種類の治療（IDegLira、IDeg 及びリラグルチド）の長期曝露後の有効性及び安全性を評価する目的で投与期間を 52 週間とした。

2.7.3.1.2.7　　投与スケジュール

4183 試験及び 4184 試験では、開始用量及び空腹時血糖値（血糖自己測定による）に基づく推奨用量調節を規定した投与量調節アルゴリズムを用いて IDegLira 及び IDeg を投与した。（表 2.7.3.1-6）。過去 3 回の空腹時（朝食前）血糖値（血糖自己測定による）の平均に基づいて、1 週間に 2 回投与量を調節した。

IDegLira の用量ステップに対応する IDeg 及びリラグルチドの用量を表 2.7.3.1-7 に示す。経口糖尿病薬で治療中の被験者を対象とした 4183 試験における IDegLira 及び IDeg の推奨開始用量は、それぞれ 10 用量ステップ（IDeg 10 単位、リラグルチド 0.36 mg）及び 10 単位であった。インスリン（1 日 20～50 単位／日の用量）による治療を実施中の被験者を対象とした 4184 試験では、IDegLira の推奨開始用量は 10 用量ステップ（IDeg 10 単位、リラグルチド 0.36 mg）であり、16 用量ステップ（IDeg 16 単位、

リラグルチド 0.6 mg）まで選択可能であった。また同試験の IDeg の開始用量は 10 単位であり、16 単位まで選択可能であった。

表 2.7.3.1-6　　4183 試験及び 4184 試験における IDegLira 又は IDeg の投与量調節*

朝食前血糖値（血糖自己測定）の平均		用量調節
mmol/L	mg/dL	用量ステップ/単位
< 4.0	< 72	−2
4.0−5.0	72−90	0
> 5.0	> 90	+2

*3 日間連続の朝食前血糖値（血糖自己測定）の平均に基づき 1 週間に 2 回投与量調節を行う

表 2.7.3.1-7　　IDegLira の用量ステップ及び対応する各成分の用量

IDegLira (dose steps)	Corresponding doses of IDeg and liraglutide
10	10 units of IDeg and 0.36 mg of liraglutide
16	16 units of IDeg and 0.58 mg of liraglutide
50	50 units of IDeg and 1.80 mg of liraglutide

Abbreviations: IDegLira = insulin degludec/liraglutide, IDeg = insulin degludec

ノボ ノルディスク社の社員で構成される投与量調節委員会は、盲検下で被験者の投与量調節を調査、評価することで、投与量調節アルゴリズムに対する被験者の遵守状況を監視した。投与量調節アルゴリズムからの重大な相違が認められた場合、治験実施医療機関と（治療内容は盲検下のまま）検討し、最終的には治験責任医師が臨床的な判断のもと投与量調節に関する決定を行った。

4183 試験では、リラグルチドを 0.3 mg/日から開始し、1 週間に 0.3 mg ずつ、最高用量の 1.8 mg/日まで増量し、試験期間の残りの期間中は最高用量 1.8 mg/日を変更せずに継続することとした。

いずれの試験においても、IDegLira の最高用量は 50 用量ステップ（IDeg 50 単位、リラグルチド 1.8 mg）であった。4183 試験では、対照群の IDeg の最高用量は設定しなかった。4184 試験では、対照群の IDeg の最高用量は 50 単位とした。これは IDegLira に含まれる IDeg の最高用量と同じであった。両試験では IDegLira の投与に PDS290 ペン型注入器を使用した。本注入器は、市販製剤で使用予定の医療機器であり、最高用量 50 用量ステップを投与できる。

IDegLira、IDeg 及びリラグルチドは、1 日 1 回、大腿部、上腕部（三角筋部）又は腹部に皮下投与した。IDegLira 及び IDeg は、1 日のいずれの時刻にも投与できるが、試験期間中は毎日ほぼ同じ時刻に投与することとした。リラグルチドは、朝又は夕（ただし、可能な限り毎日同じ時刻）に投与することとした。選択した投与部位は試験期間を通して同じとするが、注射の場所は選択した部位内で変更することが推奨された。

2.7.3.1.2.8　　併用糖尿病薬

スクリーニング時の糖尿病治療及び試験期間中の併用薬について、表 2.7.3.1-8 に要約する。

表 2.7.3.1-8　　スクリーニング時の糖尿病治療及び試験期間中の併用糖尿病薬

	Antidiabetic therapy at screening	Concomitant diabetic medication during the trial
Trial 4183	OAD (metformin, α-GI, TZD, SU, SGLT2i or glinide)	OAD (metformin, α-GI, TZD, SU, SGLT2i or glinide)
Trial 4184	basal insulin or pre-mix/combination insulin metformin +/- 1 additional OAD	metformin

OAD: oral anti-diabetic drug, α-GI: alpha-glucosidase inhibitor, SGLT2i: sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, SU: sulfonylureas, TZD: thiazolidinedione

試験期間中、経口糖尿病薬は、安全性上の理由により投与量の減量が必要とされない限り、安定した、無作為割り付け前と同じ投与量、かつ同じ投与頻度で投与を継続することとした。4184 試験では、メトホルミン以外の経口糖尿病薬による治療は無作為割り付け時に中止した。ベースライン特性については 2.7.3.3.1.1 を参照のこと。

2.7.3.1.2.9　　データの品質保証

4183 試験及び 4184 試験は、治験実施計画書の完成時点で有効なヘルシンキ宣言及び日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）-医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）を遵守して実施された。すべての治験責任医師及び分担医師は GCP トレーニングを受けることとした。治験実施計画書に関する治験責任医師及び分担医師のトレーニングは治験説明会で実施した。ノボ ノルディスク社は治験実施医療機関への訪問、電話、症例報告書の定期的調査、及び監査により両試験のモニタリングを行った〔各試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）参照〕。

2.7.3.1.2.10　　有効性に関するエンドポイント

有効性エンドポイントとして事前に規定した心血管系リスク因子（空腹時脂質及び血圧）は Module 2.7.4.3.3 及び 2.7.4.4.5 を参照のこと。また、4183 試験の検証的セカンダリーエンドポイントとして事前に規定した重大な又は血糖値確定低血糖の発現件数は、Module 2.7.4.2.1.18 を参照のこと。

2.7.3.1.2.10.1　　HbA1c - プライマリーエンドポイント

いずれの試験においてもプライマリーエンドポイントは、HbA1c のベースラインから投与後 26 週（4184 試験）又は投与後 52 週（4183 試験）までの変化量であった。いずれの試験においても、中央検査機関での HbA1c 測定のための検体採取は、スクリーニング時、無作為割り付け時、ならびに投与後

4、8、12、16、20 及び 26 週に実施した。これらに加えて 4183 試験では投与後 32 週、38 週、44 週、48 週及び 52 週にも実施した。

いずれの試験においても、HbA1c に関連する補足的エンドポイントとして、米国糖尿病学会（ADA）及び米国臨床内分泌学会の定める HbA1c 目標値 7.0%未満[2]又は 6.5%以下[3]〔HbA1c 7.0%未満は日本糖尿病学会の定める糖尿病合併症予防のための目標値でもある[4]〕を達成した被験者（レスポンダー）の割合が設定された。さらに、レスポンダーに関する複合エンドポイントとして、HbA1c の治療目標の達成した被験者でかつ体重増加及び／又は投与期間の最後の 12 週間に低血糖の発現がみられなかった被験者の割合が設定された。これらのエンドポイントは公表されているガイドラインに準拠した糖尿病治療の主要な目標を具体化しており、臨床的に意義があると考えられる。

2.7.3.1.2.10.2　インスリン投与量

IDegLira 及び IDeg は、1 日 1 回、1 日のいずれの時刻にも投与できるが、試験期間中は毎日ほぼ同じ時刻に投与することとした。被験者は試験期間中毎日、IDegLira 及び IDeg の投与について投与日及び投与量を被験者日誌に記録することとした。投与量調節は 2.7.3.1.2.7 の記載のとおり実施した。

2.7.3.1.2.10.3　空腹時血糖値

空腹時血糖値の良好なコントロールは、安定した全般的な血糖コントロールを達成するための重要な要素である。空腹時血糖値を測定することにより、肝臓からのグルコース放出を抑制する Basal インスリンと GLP-1 受容体作動薬の有効性についての知見が得られる。

空腹時血糖値（中央検査機関にて測定）は朝食前の空腹時に測定した。空腹時には糖尿病治療薬を投与しないこととした。いずれの試験においても、検体採取は無作為割り付け時、投与後 4 週、8 週、12 週、16 週、20 週及び 26 週に実施した。これらに加えて 4183 試験では投与後 32 週、38 週、44 週、48 週及び 52 週にも実施した。

2.7.3.1.2.10.4　9 点血糖値プロファイル（血糖自己測定による）

血糖自己測定は、患者及び医療従事者にとって血糖コントロールのモニタリングにおいて重要な手段である。朝食前の血糖自己測定は、Basal インスリンが含まれる糖尿病治療の投与量調節において特に重要である。

スクリーニング来院時に被験者には血糖測定器が配布され、機器製造業者の取扱説明書に従って機器の使用方法（定期的な校正方法を含む）について口頭及び説明文書により指導が行われた。すべての血糖自己測定は、毛細管血を用いて行われた。その値は血糖測定器で血漿グルコース値に相当する値に換算され、ディスプレイ上に表示された。被験者はこの血漿グルコース換算値を配布された被験者日誌に記録した。すべての被験者（4183 試験のリラグルチド群を除く）は 1 週間に 7 回、空腹時

（朝食前）に血糖自己測定を行った。4183 試験のリラグルチド群の被験者は 1 週間に 3 回測定した。これらの朝食前血糖値（血糖自己測定）は、投与量の調節と、試験を中止するほどの忍容できない高血糖を起こしているか否かの評価に用いられた。

被験者は、4184 試験では無作為割り付け来院前、投与後 12 週及び 26 週の来院前、4183 試験では無作為割り付け来院前、投与後 26 週及び 52 週の来院前の可能な限り 1 週間以内に 9 点血糖値（血糖自己測定）プロファイルを測定することとした。9 点血糖値プロファイルは、被験者が普段行わないような過度の運動を予定してない日の、朝食前、朝食開始後 90 分、昼食前、昼食開始後 90 分、夕食前、夕食開始後 90 分、就寝前、早朝 4 時及び翌日の朝食前に、測定して記録することとした。

2.7.3.1.2.10.5　空腹時 C-ペプチド、空腹時ヒトインスリン、空腹時グルカゴン及びプロインスリン

4183 試験では、空腹時のグルカゴン、ヒトインスリン、C-ペプチド及びプロインスリンを、無作為割り付け来院時、ならびに投与後 12 週、26 週、38 週及び 52 週の来院時に測定した。

2.7.3.1.2.10.6　体重及びウエスト周囲径

インスリン治療では一般的に、その同化作用及び治療による尿糖の減少に起因する体重増加がみられる。一方、リラグルチドを用いた治療では空腹感の抑制、エネルギー摂取量の低下などの機序により体重が減少する。IDegLira の体重に対する効果を評価するため、体重をエンドポイントとして含めた。

体重（kg、小数点第 1 位まで）の測定は、4184 試験ではスクリーニング時、無作為割り付け時、投与後 4 週、12 週及び 26 週に、4183 試験ではスクリーニング時、無作為割り付け時、投与後 12 週、26 週、38 週、及び 52 週に実施した。被験者は靴を脱いた軽装の状態で体重を測定した。

BMI（kg/m^2）は、体重（kg）/ 身長（m）×身長（m）で算出した。

ウエスト周囲径の測定は、4184 試験では無作為割り付け時、投与後 4 週、12 週及び 26 週に、4183 試験では無作為割り付け時、投与後 26 週及び 52 週に実施した。

体重の結果は 2.7.3.3.2.1.7 及び 2.7.3.3.2.2.6、ウエスト周囲径の結果は各試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）を参照のこと。

2.7.3.1.2.10.7　患者報告アウトカム

2 型糖尿病は、特に不十分な血糖コントロールや糖尿病合併症を伴い、患者が認知する全般的な健康状態や生活満足度（well-being）に悪影響を与えることが示されている。明らかな低血糖の増加を伴わず良好な血糖コントロールが得られれば、2 型糖尿病患者の身体的、精神的及び全般的な健康ならびに生活の質（QOL）といった主観的な指標は改善される。

4184 試験では、2 種類の質問票、糖尿病 QOL 質問表（DTR-QOL）及び Five-level EuroQol five-dimensional questionnaire（EQ-5D-5L）を用いて患者報告アウトカムを評価した。患者報告アウトカムの

エンドポイントは事前に規定されたセカンダリーエンドポイントであった。質問票に基づく評価は、ベースライン（無作為割り付け）時、試験期間の中間点（投与後 12 週）及び試験終了時に行った。治験責任医師又は委託されたスタッフは、被験者が回答後に空欄がないことを確認するため、また回答に潜在的な有害事象が存在する可能性があるため、質問票の回答を確認した。

2.7.3.1.2.11　統計手法

4183 試験及び 4184 試験における事前に規定した統計手法（解析対象集団及び解析手法を含む）を以下に提示する。

統計手法の詳細は各試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）, section 9.7 を参照のこと。

2.7.3.1.2.11.1　解析対象集団

ICH-E9 ガイドライン[5]に従い、以下の解析対象集団を定義した。

- **最大の解析対象集団（FAS、いずれの試験でも事前に規定）**：無作為割り付けされたすべての被験者を含める。例外的な場合には症例を除外することがある。その場合、除外する正当な理由を示し文書化する。FAS における統計的な評価は ITT（intention to treat）の原則に従い、被験者は as randomised の評価に寄与する。
- **安全性解析対象集団（SAS、いずれの試験でも事前に規定）**：治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者からなる。SAS に含まれる被験者は as treated の評価に寄与する。

すべての有効性エンドポイント（低血糖を除く）は、ITT の原則に従い FAS を対象に要約し、解析した。低血糖は SAS を対象に要約し、FAS を対象に解析した。低血糖については Module 2.7.4.2.1.18 に提示する。4183 試験では、感度分析の目的で per protocol（PP）解析対象集団及び完了例の解析対象集団を設定し、プライマリーエンドポイント及び検証的セカンダリーエンドポイントにおける結果の一貫性を評価した〔詳細は各試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）, section 9.7 を参照〕。

2.7.3.1.2.11.2　統計解析

HbA1c など連続変数のエンドポイントは、治療、前治療の糖尿病治療を固定効果、各パラメータのベースライン値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した。インスリン投与量は、上記と同じ要因を固定効果、ベースラインの HbA1c 及びベースラインのインスリン投与量（4184 試験のみ）を共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析した。

2 値のエンドポイント（低血糖及び体重と HbA1c 7.0%未満の達成に関するレスポンダーの複合エンドポイントを含む）は、治療、前治療の糖尿病治療を固定効果、各パラメータのベースライン値〔HbA1c 及び体重（該当する場合）〕を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いて解析した。

低血糖の発現件数は、対数リンク関数を仮定し、低血糖が治験薬投与下として考えられる期間の対数をオフセット項とする負の二項分布回帰モデルを用いて解析した。モデルには治療及び前治療の糖尿病治療を固定効果として含めた（Module 2.7.4.1.1.1.4 参照）。

本臨床概要では、統計解析結果は群差（又は比）の推定値を、両側 95%信頼区間及び対応する両側 p 値とともに提示する。

2.7.3.1.2.11.3　プライマリーエンドポイント及び検証的エンドポイントの仮説検定及び多重性の調整

4183 試験及び 4184 試験のプライマリーエンドポイントは、それぞれベースラインから投与後 52 週又は 26 週までの HbA1c の変化量であった。4183 試験のみ、副次的な検証的仮説を事前に規定した。

投与後 52 週までの HbA1c の変化量について IDegLira の IDeg に対する非劣性を検証できるように計画した 4183 試験では、IDegLira の全般的なベネフィットを検討するため、様々な臨床的に意味のあるセカンダリーエンドポイントを事前規定し、その仮説を検定した。検証的セカンダリーエンドポイントの仮説検定では多重性を考慮した（4183 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）, section 9.7 及び表 2.7.3.1-9 参照）。

表 2.7.3.1-9　プライマリーエンドポイント及び検証的セカンダリーエンドポイントの仮説検定及び多重性の調整

Trials	Primary hypothesis	Confirmatory hypotheses
4183	Superiority[a] of IDegLira to liraglutide and non-inferiority[b] of IDegLira to IDeg with respect to change in HbA_{1c} from baseline to week 52	Superiority[c] of IDegLira to IDeg with a fixed sequence: • Change from baseline in body weight (kg) after 52 weeks of treatment. • Number of treatment emergent severe or blood glucose (BG) confirmed hypoglycaemic episodes during 52 weeks of treatment • Change from baseline in HbA_{1c} after 52 weeks of treatment
4184	Superiority[a] of IDegLira to IDeg with respect to change in HbA_{1c} from baseline to week 26	

[a]Superiority was confirmed if the 95% confidence interval (CI) for the estimated treatment difference was entirely below 0%, equivalent to a one-sided test with significance level of 2.5%. [b]Non-inferiority was confirmed if the 95% CI for the mean treatment difference was entirely below 0.3%-point; equivalent to a one-sided test with significance level of 2.5%.

[c]In order to ensure that the overall type-I error rate was not inflated, a hierarchical testing procedure was used. If the primary hypotheses were confirmed in the primary analysis (change in HbA_{1c}), the secondary confirmatory tests were performed for superiority of IDegLira versus IDeg with a fixed sequence.

HbA_{1c}: glycated haemoglobin, IDeg: insulin degludec, IDegLira: insulin degludec/liraglutide.

本臨床概要では、「優越性」という用語は、多重性を調整した検証的検定で統計的優越性が確認された場合のみに用いる。それ以外の比較では、両側 p 値が 5%未満の場合に、「統計的に有意」という用語を用いる。

2.7.3.1.2.11.4　欠測データの影響の評価

事前規定した主解析の欠測データの取り扱いでは、欠測値（間欠的な欠測値を含む）は last observation carried forward（LOCF）法を用いて補完することとした。したがって、本臨床概要で提示するデータはこの手法が用いられている。LOCF 法を用いて推定した治療効果は、被験者が投与を中止するまでの効果を反映する。プライマリーエンドポイント及び検証的セカンダリーエンドポイントの仮説について、LOCF 法を用いた解析結果の安定性を評価するため、欠測データの取り扱い方法の異なる複数の感度分析（それぞれにおいて推定値を算出）を実施した。

4183 試験及び 4184 試験のいずれでも、FAS を対象として繰り返し測定に対する混合モデル（MMRM）を用いて感度分析を実施した。さらに、ITT シナリオを模した pattern mixture モデル法を適用した。プライマリーエンドポイント及び検証的セカンダリーエンドポイントの感度分析は、各試験の治験実施計画書で事前に規定した。詳細は各試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）, section 9.7 を参照のこと。

定量下限未満（LLOQ）の臨床検査値は LLOQ/2 とした。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1　　4183 試験

標題

日本人 2 型糖尿病患者を対象とした、インスリン デグルデク／リラグルチド、インスリン デグルデク及びリラグルチドの有効性及び安全性の比較検討

目的

主要目的：日本人 2 型糖尿病患者を対象として、経口糖尿病薬単剤の併用下での IDegLira の血糖コントロールにおける有効性を検証する。これは、投与後 52 週における血糖コントロールについて、IDegLira のリラグルチドに対する優越性及び IDeg に対する非劣性を示すことで行う。

副次的目的：ベースラインから投与後 52 週までの体重の変化量、低血糖の発現件数及び血糖コントロールについて、IDegLira の IDeg に対する優越性を検証する。投与後 52 週における IDegLira、IDeg 及びリラグルチドの全般的な有効性及び安全性を比較検討する。

方法

本試験は、52 週間、多施設共同、無作為割り付け、3 群並行、非盲検、treat-to-target 試験であった。前治療の経口糖尿病薬（メトホルミン、α-GI、TZD、SU、SGLT-2 阻害薬又はグリニド）による治療で十分な血糖コントロールが得られていない 819 例を、前治療の経口糖尿病薬（用量は変更せず）の併用下で IDegLira、IDeg 又はリラグルチド 1.8 mg を投与する群のいずれかに 1：1：1 の比率で無作為に割り付けた。十分な血糖コントロールが得られない 2 型糖尿病とは、HbA1c が 7.0%以上 11.0%以下とした。推奨開始用量及び投与量調節は IDegLira 及び IDeg（非盲検下）で同様であったが、最高用量は、IDegLira で 50 用量ステップ（IDeg 50 単位／リラグルチド 1.8 mg）、IDeg では設定しなかった。本試験では、2 型糖尿病患者を対象として、投与後 52 週における IDegLira、IDeg 及びリラグルチドの有効性及び安全性を比較検討した。プライマリーエンドポイントは、HbA1c のベースラインから投与後 52 週までの変化量であった。

結果

<u>有効性の結果</u>

4183 試験では、投与後 52 週の血糖コントロールについて、IDegLira の IDeg に対する非劣性及び優越性〔群差（IDegLira 群－IDeg 群）の推定値：-0.63%（95%信頼区間：-0.75; -0.52）、p<0.0001〕、ならびに IDegLira のリラグルチドに対する優越性〔群差（IDegLira 群－リラグルチド群）の推定値：-0.48%（95%信頼区間：-0.60；-0.37）、p<0.0001〕が検証された。HbA1c は、IDegLira 群では 8.52%から 6.10%に、IDeg 群では 8.53%から 6.73%に、リラグルチド群では 8.32%から 6.52%に低下した。体重について、IDegLira の IDeg に対する優越性が検証された〔群差（IDegLira 群－IDeg 群）の推定値：-

1.19 kg（95%信頼区間：-1.80; -0.59）、p=0.0001〕。また、IDegLira 群とリラグルチド群の群差は統計的に有意であった（リラグルチド群に好ましい結果）〔群差の推定値：3.89 kg（95%信頼区間：3.29; 4.49）、p<0.0001〕。体重は、IDegLira 群及び IDeg 群でそれぞれ 2.9 kg 及び 4.1 kg 増加し、リラグルチド群では 1.0 kg 減少した。

安全性の結果

重大な又は血糖値確定低血糖の発現件数について、IDegLira の IDeg に対する優越性が検証された〔単位時間あたりの発現件数の比（IDegLira 群／IDeg 群）の推定値：0.48（95%信頼区間：0.35; 0.68）、p<0.0001〕。IDegLira 群とリラグルチド群との比較では、比の推定値は 37.58（95%信頼区間：19.80; 71.31、p<0.0001）であり、52 週間の重大な又は血糖値確定低血糖の発現件数は、リラグルチド群と比較して IDegLira 群で統計的に有意に多かった。IDegLira 群、IDeg 群及びリラグルチド群のいずれでも、予測できない安全性及び忍容性の問題はみられなかった。予測されたとおり、IDegLira 群で胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は、IDeg 群より高く、リラグルチド群より低かった。

結論

経口糖尿病薬単剤（メトホルミン、α-GI、TZD、SU、SGLT-2 阻害薬又はグリニドのいずれか）による治療で十分な血糖コントロールが得られていない（HbA1c が 7.0%以上 11.0%以下）日本人 2 型糖尿病患者を対象とした、IDegLira とその成分である IDeg 及びリラグルチドを比較する 52 週間の試験における結論は以下のとおりであった。

- HbA1c のベースラインからの変化量について、IDegLira の IDeg 及びリラグルチドに対する優越性が検証された。
- 体重の変化量について、IDegLira の IDeg に対する優越性が検証された。
- 重大な又は血糖値確定低血糖の発現件数について、IDegLira の IDeg に対する優越性が検証された。
- IDegLira の投与において、予測できない安全性又は忍容性の問題は認められなかった。

結果の詳細は、Module 2.7.6.4 及び 4183 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）を参照のこと。

2.7.3.2.2　4184 試験

標題

経口糖尿病薬と Basal インスリン又は混合／配合インスリンとの併用療法で十分な血糖コントロールが得られていない日本人 2 型糖尿病患者を対象とした、メトホルミン併用下におけるインスリン デグルデク／リラグルチド及びインスリン デグルデクの有効性及び安全性を比較する二重盲検試験

目的

主要目的：日本人 2 型糖尿病患者を対象として、投与後 26 週における血糖コントロールについて、IDegLira の IDeg に対する優越性を検証する。副次的目的：日本人 2 型糖尿病患者を対象として、投与後 26 週における IDegLira 及び IDeg の全般的な有効性及び安全性を比較検討する。

方法

本試験は、26 週間、多施設共同、無作為割り付け、2 群並行、二重盲検、treat-to-target 試験であった。前治療の Basal インスリン又は混合／配合インスリンとメトホルミン±その他の経口糖尿病薬単剤（SU、グリニド、α-GI、SGLT-2 阻害薬又は TZD）による治療で十分な血糖コントロールが得られていない 210 例を、前治療のメトホルミン（用量は変更せず）の併用下で IDegLira 又は IDeg を投与する群のいずれかに 1：1 の比率で無作為に割り付けた。十分な血糖コントロールが得られない 2 型糖尿病とは、HbA1c が 7.5%以上 11.0%以下とした。推奨開始用量、投与量調節及び最高用量〔IDegLira は 50 用量ステップ（IDeg 50 単位／リラグルチド 1.8 mg）及び IDeg は 50 単位〕は、IDegLira 及び IDeg で同様であった（二重盲検下）。これにより、固定比率の配合剤に含まれるリラグルチドの寄与を評価することが可能であった。本試験では、2 型糖尿病患者を対象として、投与後 26 週における IDegLira と IDeg の有効性及び安全性を比較検討した。プライマリーエンドポイントは、HbA1c のベースラインから投与後 26 週までの HbA1c の変化量であった。

結果

<u>有効性の結果</u>

4184 試験では、投与後 52 週におけるインスリン投与量は IDeg 群（平均：41.2 単位）と比較して IDegLira 群（平均：37.6 単位）で少なく、群間に統計的な有意差があったにもかかわらず〔群差（IDegLira 群－IDeg 群）の推定値： -3.08 単位（95%信頼区間：-6.08; -0.08）、p=0.0444〕、血糖コントロールにおける IDegLira の IDeg に対する優越性が検証された〔群差（IDegLira 群－IDeg 群）の推定値は-1.28%、95%信頼区間：-1.50；-1.06）、$p < 0.0001$〕。このことから、リラグルチド成分が全般的な血糖コントロールに対して臨床的に有意に寄与していることが裏づけられた。HbA1c は、IDegLira では 8.61%から 6.66%に、IDeg では 8.56%から 7.91%に低下した。HbA1c の目標値（7.0%未満又は 6.5%以下）を達成した被験者の割合は IDeg 群と比較して IDegLira 群で高く、HbA1c のエンドポイントの結果と一致した。低血糖及び体重を含む 2～3 項目からなる HbA1c レスポンダーの複合エンドポイントについて、目標を達成した被験者の割合は IDeg 群と比較して IDegLira 群で高かった。

安全性の結果

IDegLira 及び IDeg のいずれにおいても、予測できない安全性及び忍容性の問題はみられなかった。予測されたとおり、胃腸障害の有害事象は IDeg と比較して DegLira で多く認められた。

結論

Basal インスリン又は混合／配合インスリンとメトホルミン±その他の経口糖尿病薬単剤（SU、グリニド、α-GI、SGLT-2 阻害薬又は TZD）の併用による治療を実施中の日本人 2 型糖尿病患者を対象とした、IDegLira と IDeg（最高用量はそれぞれ 50 用量ステップ及び 50 単位）を比較する 26 週の試験の結論は以下のとおりであった。

- HbA1c のベースラインからの変化量について、IDegLira の IDeg に対する優越性が検証された。
- IDegLira の優越性は、IDeg と比較して少ないインスリン投与量で達成されており、血糖コントロール全般にリラグルチドが大きく寄与していることが支持された。
- HbA1c の目標値を達成した被験者の割合（2～3 項目からなる HbA1c レスポンダーの複合エンドポイントを含む）の割合は、IDeg 群と比較して IDegLira 群で高かった。
- IDegLira の投与において、予測できない安全性又は忍容性の問題は認められなかった。

結果の詳細は、Module 2.7.6.5 及び 4184 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）を参照のこと。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、4183 試験及び 4184 試験の主な結果を提示する。

部分集団の結果は要約統計量及び統計解析結果を用いて検討する。プライマリーエンドポイントである HbA1c の変化量について、人口統計学的特性（年齢及び性別）ならびに重要な内因性及び外因性民族的要因（ベースラインの HbA1c、糖尿病罹病期間、ベースラインの BMI、前治療の糖尿病治療、肝機能及び腎機能を含む）のサブグループ別に提示する。サブグループの結果については 2.7.3.3.3 を参照のこと。

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

4183 試験

被験者の内訳を表 2.7.3.3-1 に示す。スクリーニングを実施した 986 例のうち、819 例が IDegLira 群、IDeg 群又はリラグルチド群のいずれかに 1：1：1 の比率で無作為に割り付けられた。167 例はスクリーニング不適格例であった。54 例が無作為割り付け以降に試験を中止した。その内訳は、IDegLira 群が 21 例、IDeg 群が 23 例、リラグルチド群が 10 例であった。被験者の内訳の詳細は、4183 試験（Module 5.3.5.）、Section 10.1 を参照のこと。

表 2.7.3.3-1　　被験者の内訳（4183 試験）

	IDegLira N (%)	IDeg N (%)	Lira N (%)	Total N (%)
Screened				986
Screening failures				167
Randomised	275 (100.0)	271 (100.0)	273 (100.0)	819 (100.0)
Exposed	275 (100.0)	271 (100.0)	273 (100.0)	819 (100.0)
Withdrawn at/after randomisation	21 (7.6)	23 (8.5)	10 (3.7)	54 (6.6)
Adverse event	8 (2.9)	6 (2.2)	6 (2.2)	20 (2.4)
Calcitonin level >= 50 ng/L	0	0	0	0
Diagnosis of acute pancreatitis	0	0	0	0
Receipt of any investigational medicinal products, other than trial products	0	0	0	0
Intolerability of dose escalation/target dose	0	0	0	0
Protocol Violation	4 (1.5)	2 (0.7)	1 (0.4)	7 (0.9)
Included in the trial in violation of the inclusion and/or exclusion criteria	2 (0.7)	1 (0.4)	0	3 (0.4)
Intention of becoming pregnant	0	0	0	0
Change of any systemic treatment interfering with glucose metabolism	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (0.5)
Lack of efficacy	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)
Lost to follow-up	0	0	0	0
Pregnancy	0	0	0	0
Withdrawal by subject	8 (2.9)	10 (3.7)	2 (0.7)	20 (2.4)
Other	1 (0.4)	4 (1.5)	0	5 (0.6)
Completed	254 (92.4)	248 (91.5)	263 (96.3)	765 (93.4)
Full analysis set (FAS)	275 (100.0)	271 (100.0)	273 (100.0)	819 (100.0)
Per protocol analysis set (PP)	270 (98.2)	265 (97.8)	271 (99.3)	806 (98.4)
Safety analysis set (SAS)	275 (100.0)	271 (100.0)	273 (100.0)	819 (100.0)

N: Number of subjects, %: Percentage of randomised subjects

4184 試験

被験者の内訳を表 2.7.3.3-2 に示す。スクリーニングを実施した 267 例のうち、210 例が IDegLira 群又は IDeg 群のいずれかに 1：1 の比率で無作為に割り付けられた。57 例はスクリーニング不適格例であった。IDegLira 群で試験を中止した被験者はいなかったが、IDeg 群では 7 例が試験を中止した。被験者の内訳の詳細は、4184 試験（Module 5.3.5.1）、Section 10.1 を参照のこと。

表 2.7.3.3-2　　被験者の内訳（4184 試験）

	IDegLira N (%)	IDeg N (%)	Total N (%)
Screened			267
Screening failures			57
Randomised	105 (100.0)	105 (100.0)	210 (100.0)
Exposed	105 (100.0)	105 (100.0)	210 (100.0)
Withdrawn at/after randomisation	0	7 (6.7)	7 (3.3)
Adverse event	0	0	0
Included in the trial in violation of the inclusion and/or exclusion criteria	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Calcitonin >= 50 ng/L	0	0	0
Diagnosis of acute pancreatitis	0	0	0
Simultaneous participation in another clinical trial of an approved or non-approved IMP	0	0	0
Lack of efficacy	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Lost to follow-up	0	0	0
Pregnancy	0	0	0
Withdrawal of consent	0	2 (1.9)	2 (1.0)
Other	0	3 (2.9)	3 (1.4)
Completed	105 (100.0)	98 (93.3)	203 (96.7)
Full analysis set (FAS)	105 (100.0)	105 (100.0)	210 (100.0)
Safety analysis set (SAS)	105 (100.0)	105 (100.0)	210 (100.0)

N: Number of subjects, %: Percentage of randomised subjects, IMP: Investigational medicinal product.

2.7.3.3.1.2　　ベースライン特性

2.7.3.3.1.2.1　　4183 試験

被験者背景

すべての被験者の被験者背景及びベースライン特性を表 2.7.3.3-3 及び表 2.7.3.3-4 に要約する。被験者背景は IDegLira 群、IDeg 群及びリラグルチド群で概ね一致していた。被験者の約 70%は男性であった。平均年齢は 57.2 歳であり、被験者の大部分（66.4%）が 40 歳以上 65 歳未満の年齢グループに含まれた。

表 2.7.3.3-3　　被験者背景及びベースライン特性 - FAS（4183 試験）

	IDegLira N (%)	IDeg N (%)	Lira N (%)	Total N (%)
Number of subjects	275	271	273	819
Age group				
N	275 (100.0)	271 (100.0)	273 (100.0)	819 (100.0)
18<= to <40 years	16 (5.8)	11 (4.1)	11 (4.0)	38 (4.6)
40<= to <65 years	181 (65.8)	172 (63.5)	191 (70.0)	544 (66.4)
65<= to <75 years	76 (27.6)	84 (31.0)	66 (24.2)	226 (27.6)
Elderly (75<= years)	2 (0.7)	4 (1.5)	5 (1.8)	11 (1.3)
Age group (EudraCT)				
N	275 (100.0)	271 (100.0)	273 (100.0)	819 (100.0)
18<= to <65 years	197 (71.6)	183 (67.5)	202 (74.0)	582 (71.1)
65<= to <85 years	78 (28.4)	88 (32.5)	71 (26.0)	237 (28.9)
85<= years	0	0	0	0
Sex				
N	275 (100.0)	271 (100.0)	273 (100.0)	819 (100.0)
Female	81 (29.5)	76 (28.0)	81 (29.7)	238 (29.1)
Male	194 (70.5)	195 (72.0)	192 (70.3)	581 (70.9)

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects
EduraCT: European union drug regulating authorities clinical trials.

表 2.7.3.3-4　　主なベースライン特性 - FAS（4183 試験）

	IDegLira	IDeg	Lira	Total
Number of subjects	275	271	273	819
Age (years)				
N	275	271	273	819
Mean (SD)	56.9 (10.2)	57.8 (9.9)	56.8 (10.1)	57.2 (10.1)
Median	57.0	59.0	57.0	57.0
Min ; Max	29 ; 81	22 ; 80	25 ; 79	22 ; 81
Body weight (kg)				
N	275	271	273	819
Mean (SD)	70.7 (12.4)	72.6 (14.5)	72.2 (15.0)	71.8 (14.0)
Median	68.7	70.5	70.4	69.8
Min ; Max	44.1 ; 113.3	44.8 ; 161.8	42.3 ; 142.4	42.3 ; 161.8
BMI (kg/m^2)				
N	275	271	273	819
Mean (SD)	26.1 (3.7)	26.6 (4.8)	26.5 (4.5)	26.4 (4.4)
Median	25.5	25.5	25.8	25.6
Min ; Max	19.9 ; 36.8	19.6 ; 56.0	19.8 ; 45.5	19.6 ; 56.0
HbA1c (%)				
N	275	271	273	819
Mean (SD)	8.52 (1.12)	8.53 (1.05)	8.32 (0.99)	8.45 (1.06)
Median	8.30	8.30	8.00	8.20
Min ; Max	6.80 ; 11.20	6.90 ; 11.40	6.70 ; 11.40	6.70 ; 11.40
FPG (mg/dL)				
N	275	271	272	818
Mean (SD)	178.68 (42.99)	179.94 (42.25)	175.40 (39.79)	178.01 (41.70)
Median	170.00	173.00	168.00	170.00
Min ; Max	92.00 ; 318.00	99.00 ; 307.00	92.00 ; 347.00	92.00 ; 347.00
Duration of diabetes (years)				
N	275	271	273	819
Mean (SD)	9.16 (6.17)	9.67 (5.97)	9.41 (5.92)	9.41 (6.02)
Median	8.05	8.73	8.43	8.46
Min ; Max	0.57 ; 45.35	0.54 ; 30.69	0.79 ; 33.91	0.54 ; 45.35
eGFR (mL/min/1.73m^2)				
N	275	271	273	819
Mean (SD)	77.66 (8.79)	76.47 (8.98)	77.79 (8.21)	77.31 (8.68)
Median	77.00	76.00	78.00	77.00
Min ; Max	60.00 ; 100.00	60.00 ; 111.00	60.00 ; 101.00	60.00 ; 111.00

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, BMI: Body mass index, HbA_{1c}: Haemoglobin A1c, FPG: fasting plasma glucose, eGFR: estimated glomerular filtration rate.
Baseline refers to week 0 except for height and eGFR, these were taken at screening. The duration of diabetes is calculated as the time from date of diagnosis to the randomisation date. eGFR was calculated using the 2009 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration(CKD-EPI) creatinine equation.

疾患特性

疾患特性は IDegLira 群、IDeg 群、リラグルチド群で一致していた（表 2.7.3.3-4）。平均 HbA1c は 8.45%、平均空腹時血糖値は 178.01 mg/dL、平均 BMI（kg/m^2）は 26.4、2 型糖尿病の平均罹病期間は 9.41 年、平均 eGFR は 77.3 $mL/min/1.73m^2$ であった。

前治療

事前規定した層別割り付けにより、スクリーニング時の前治療（メトホルミン、α-GI、TZD、SU、SGLT-2 阻害薬又はグリニド）別の患者の割合は投与群間で同様であった（表 2.7.3.3-5）。なお、すべての被験者が試験期間を通してベースライン時に使用していた経口糖尿病薬の投与を継続した。

表 2.7.3.3-5　　スクリーニング時の経口糖尿病薬 - 層別因子 - FAS（4183 試験）

	IDegLira N (%)	IDeg N (%)	Lira N (%)	Total N (%)
Number of subjects	275	271	273	819
Metformin	47 (17.1)	46 (17.0)	47 (17.2)	140 (17.1)
Alpha-glucosidase inhibitor	41 (14.9)	40 (14.8)	41 (15.0)	122 (14.9)
Thiazolidinedione	43 (15.6)	43 (15.9)	42 (15.4)	128 (15.6)
Sulphonylurea	43 (15.6)	42 (15.5)	42 (15.4)	127 (15.5)
SGLT2 inhibitors	61 (22.2)	61 (22.5)	61 (22.3)	183 (22.3)
Glinide	40 (14.5)	39 (14.4)	40 (14.7)	119 (14.5)

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects. SGLT2: Sodium-glucose co-transporter 2

被験者背景及びベースライン特性（糖尿病合併症、既往歴、併発疾患、併用薬剤及びスクリーニング時の経口糖尿病薬を含む）の詳細は、4183 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）、Section 10.2 を参照のこと。

2.7.3.3.1.2.2　　4184 試験

被験者背景

無作為割り付けされた被験者の被験者背景及びベースライン特性を表 2.7.3.3-6 及び表 2.7.3.3-7 に示す。被験者背景は IDegLira 群及び IDeg 群で概ね一致していた。被験者全体の約 2/3 が男性であった。平均年齢は 56.0 歳であり、被験者の大部分（71.9%）が 40 歳以上 65 歳未満の年齢グループに含まれた。

表 2.7.3.3-6　　被験者背景及びベースライン特性 - FAS（4184 試験）

	IDegLira N (%)	IDeg N (%)	Total N (%)
Number of subjects	105	105	210
Age group			
N	105 (100.0)	105 (100.0)	210 (100.0)
18<= to <40 years	5 (4.8)	4 (3.8)	9 (4.3)
40<= to <65 years	70 (66.7)	81 (77.1)	151 (71.9)
65<= to <75 years	28 (26.7)	19 (18.1)	47 (22.4)
Elderly (75<= years)	2 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.4)
Age group (EudraCT)			
N	105 (100.0)	105 (100.0)	210 (100.0)
18<= to <65 years	75 (71.4)	85 (81.0)	160 (76.2)
65<= to <85 years	30 (28.6)	20 (19.0)	50 (23.8)
85<= years	0	0	0
Sex			
N	105 (100.0)	105 (100.0)	210 (100.0)
Female	35 (33.3)	42 (40.0)	77 (36.7)
Male	70 (66.7)	63 (60.0)	133 (63.3)

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects
EudraCT: European union drug regulating authorities clinical trials.

表 2.7.3.3-7　　主なベースライン特性 - FAS（4184 試験）

	IDegLira	IDeg	Total
Number of subjects	105	105	210
Age (years)			
N	105	105	210
Mean (SD)	56.6 (10.4)	55.5 (10.0)	56.0 (10.2)
Median	56.0	56.0	56.0
Min ; Max	35 ; 79	27 ; 81	27 ; 81
Body weight (kg)			
N	105	105	210
Mean (SD)	73.9 (11.9)	75.5 (14.0)	74.7 (13.0)
Median	74.4	72.9	73.8
Min ; Max	51.9 ; 114.0	51.6 ; 133.5	51.6 ; 133.5
BMI (kg/m^2)			
N	105	105	210
Mean (SD)	27.3 (3.1)	28.1 (4.4)	27.7 (3.8)
Median	26.6	27.5	27.0
Min ; Max	22.6 ; 37.0	22.7 ; 46.4	22.6 ; 46.4
HbA_{1c} (%)			
N	105	105	210
Mean (SD)	8.61 (0.88)	8.56 (0.80)	8.58 (0.84)
Median	8.50	8.40	8.50
Min ; Max	7.20 ; 10.70	7.30 ; 10.40	7.20 ; 10.70
FPG (mg/dL)			
N	105	105	210
Mean (SD)	161.31 (46.95)	155.62 (45.37)	158.47 (46.15)
Median	161.00	149.00	154.00
Min ; Max	66.00 ; 287.00	56.00 ; 300.00	56.00 ; 300.00
Duration of diabetes (years)			
N	105	105	210
Mean (SD)	14.33 (7.79)	13.77 (7.46)	14.05 (7.61)
Median	12.84	13.15	12.91
Min ; Max	1.02 ; 38.92	0.74 ; 37.20	0.74 ; 38.92
eGFR (mL/min/1.73m^2)			
N	105	105	210
Mean (SD)	77.94 (9.19)	78.04 (8.95)	77.99 (9.05)
Median	77.00	78.00	77.00
Min ; Max	60.00 ; 103.00	60.00 ; 97.00	60.00 ; 103.00

BMI: Body mass index, HbA_{1c}: Haemoglobin A_{1c},
FPG: Fasting plasma glucose, eGFR: estimated glomerular filtration rate,
Baseline refers to week 0 except for height and eGFR, these were taken at screening.
The duration of diabetes is calculated as the time from date of diagnosis to the randomisation date. eGFR was calculated using the 2009 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration(CKD-EPI) creatinine equation.

疾患特性

疾患特性は IDegLira 群及び IDeg 群で一致していた（表 2.7.3.3-7）。平均 HbA1c は 8.58%、平均空腹時血糖値は 158.47 mg/dL、平均 BMI（kg/m^2）は 27.7、2 型糖尿病の平均罹病期間は 14.05 年、平均 eGFR は 78.0 $mL/min/1.73m^2$ であった。

前治療

スクリーニング時に使用していた経口糖尿病薬（すなわちメトホルミン単剤、あるいはメトホルミンと SU、グリニド、α-GI、SGLT-2 阻害薬又は TZD の併用）について、4184 試験（Module 5.3.5.1）、EOT Table 14.1.9 に提示する。被験者の半数以上（68.1%）がメトホルミン単剤による治療を行っていた。

スクリーニング時に使用していた Basal インスリン及び混合／配合インスリンの割合を 4184 試験（Module 5.3.5.1）、EOT Table 14.1.11 に示す。いずれの投与群においても約 2/3 の被験者が Basal インスリンを使用していた。スクリーニング時の Basal インスリン（133 例）の平均投与量及び混合／配合インスリン（77 例）の投与量を表 2.7.3.3-8 に要約する。

事前規定した層別割り付けにより、スクリーニング時の前治療別（メトホルミン+Basal インスリン、メトホルミン+Basal インスリン+その他の経口糖尿病薬、メトホルミン+混合／配合インスリン、又はメトホルミン+混合／配合インスリン+その他の経口糖尿病薬）の被験者の割合は投与群間で同様であった（表 2.7.3.3-9）。なお、すべての被験者は試験期間を通してメトホルミンの投与を継続し、前治療のインスリン及びメトホルミン以外の経口糖尿病薬は無作為割り付け時に投与を中止した

被験者背景及びベースライン特性（糖尿病合併症、既往歴、併発疾患、併用薬剤及び経口糖尿病薬を含む）の詳細は、4184 試験（Module 5.3.5.1）、Section 10.2 を参照のこと。

表 2.7.3.3-8　スクリーニング時の Basal インスリン及び混合／配合インスリンの投与量 - FAS（4184 試験）

	IDegLira	IDeg	Total
Number of subjects	105	105	210
Basal Insulin (U)			
N	66	67	133
Mean (SD)	27.3 (7.7)	27.6 (8.4)	27.4 (8.1)
Median	24.0	25.0	24.0
Min ; Max	20 ; 50	20 ; 50	20 ; 50
Insulin Degludec			
N	31	35	66
Mean (SD)	25.5 (6.6)	27.6 (9.3)	26.6 (8.1)
Median	22.0	23.0	22.5
Min ; Max	20 ; 40	20 ; 50	20 ; 50
Insulin Glargine			
N	34	30	64
Mean (SD)	28.7 (8.4)	27.6 (7.5)	28.2 (8.0)
Median	27.0	26.0	26.0
Min ; Max	20 ; 50	20 ; 46	20 ; 50
Insulin Isophane			
N	1	2	3
Mean (SD)	36 (N/A)	26.0 (8.5)	29.3 (8.3)
Median	36.0	26.0	32.0
Min ; Max	36 ; 36	20 ; 32	20 ; 36
Pre-Mix/Combination Insulin (U)			
N	39	38	77
Mean (SD)	28.6 (7.9)	31.8 (9.6)	30.2 (8.9)
Median	28.0	32.0	28.0
Min ; Max	20 ; 50	20 ; 50	20 ; 50
Human Insulin*			
N	0	1	1
Mean (SD)		43 (N/A)	43 (N/A)
Median		43.0	43.0
Min ; Max		43 ; 43	43 ; 43
Insulin Aspart; Insulin Aspart Protamine			
N	24	21	45
Mean (SD)	27.7 (7.8)	31.3 (9.9)	29.4 (9.0)
Median	24.0	26.0	26.0
Min ; Max	20 ; 50	20 ; 49	20 ; 50
Insulin Aspart; Insulin Degludec			
N	7	9	16
Mean (SD)	32.1 (9.2)	31.7 (10.0)	31.9 (9.3)
Median	32.0	30.0	31.0
Min ; Max	20 ; 44	20 ; 50	20 ; 50
Insulin Lispro; Insulin Lispro Protamine			
N	8	7	15
Mean (SD)	28.3 (7.2)	32.0 (9.0)	30.0 (8.0)
Median	28.0	34.0	32.0

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, N/A: Not applicable
*Human Insulin Isophane

表 2.7.3.3-9　　スクリーニング時の糖尿病治療一層別因子 - FAS（4184 試験）

	IDegLira N (%)	IDeg N (%)	Total N (%)
Number of subjects	105	105	210
Metformin and basal insulin	46 (43.8)	46 (43.8)	92 (43.8)
Metformin, basal insulin and one other OAD	20 (19.0)	21 (20.0)	41 (19.5)
Metformin and pre-mix/combination insulin	26 (24.8)	25 (23.8)	51 (24.3)
Metformin, pre-mix/combination insulin and one other OAD	13 (12.4)	13 (12.4)	26 (12.4)

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, OAD: Oral antidiabetic drug

2.7.3.3.2　全試験における有効性の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1　4183 試験

2.7.3.3.2.1.1　検証的検定の概要

本試験では第一種の過誤確率を制御するために階層的検定手順を用いた（2.7.3.1.2.11.3）。各エンドポイントの結果の詳細は、2.7.3.3.2.1.2、2.7.3.3.2.1.7 及び Module 2.7.4.2.1.18 を参照のこと。

IDegLira は血糖コントロールを効果的に改善した（HbA1c 低下について、IDegLira の IDeg に対する非劣性及び優越性、リラグルチドに対する優越性が検証された）。また、すべての検証的セカンダリーエンドポイントについて、IDegLira の IDeg に対する優越性が検証された（表 2.7.3.3-10）。

表 2.7.3.3-10　投与後 52 週のプライマリーエンドポイント及び検証的セカンダリーエンドポイントの解析結果 - FAS（4183 試験）

Endpoint	Estimate	95% CI	P-value	Conclusion
PRIMARY				
Change in HbA1c (%)				
Treatment contrast				
IDegLira - IDeg	-0.63	[-0.75; -0.52]	<0.0001	Non-inferiority
IDegLira - Lira	-0.48	[-0.60; -0.37]	<0.0001	Superiority
CONFIRMATORY SECONDARY				
Change in body weight (kg)				
Treatment contrast				
IDegLira - IDeg	-1.19	[-1.80; -0.59]	0.0001	Superiority
Number of treatment emergent severe or BG confirmed hypoglycaemic episodes				
Treatment ratio				
IDegLira / IDeg	0.48	[0.35; 0.68]	<0.0001	Superiority
Change in HbA1c (%)				
Treatment contrast				
IDegLira - IDeg	-0.63	[-0.75; -0.52]	<0.0001	Superiority

BG: Blood glucose, CI: Confidence interval, HbA1c: Haemoglobin A1c
ANCOVA: Analysis of covariance. OAD: Oral antidiabetic drug.
A hierarchical testing procedure is used to control the overall type I error on a two sided 5% level. If and only if non-inferiority of IDegLira versus IDeg and superiority of IDegLira versus Lira are confirmed in the primary analysis (change in HbA1c), the secondary confirmatory tests are performed for superiority of IDegLira versus IDeg with a fixed sequence (1. change in body weight, 2. number of treatment emergent severe or BG confirmed hypoglycaemic episodes and 3. change in HbA1c). Two-sided p-values for respective hypotheses are presented.
The change from baseline in HbA1c and body weight after 52 weeks of treatment are separately analysed using an ANCOVA method with treatment and pre-trial OAD treatment as fixed factors, and baseline response as covariate. Missing values are imputed using last observation carried forward. The number of treatment emergent severe or BG confirmed hypoglycaemic episodes is analysed using a negative binominal regression model with a log-link function and the logarithm of the time period in which a hypoglycaemic episode is considered treatment emergent as offset. The model includes treatment and pre-trial OAD treatment as fixed factors.

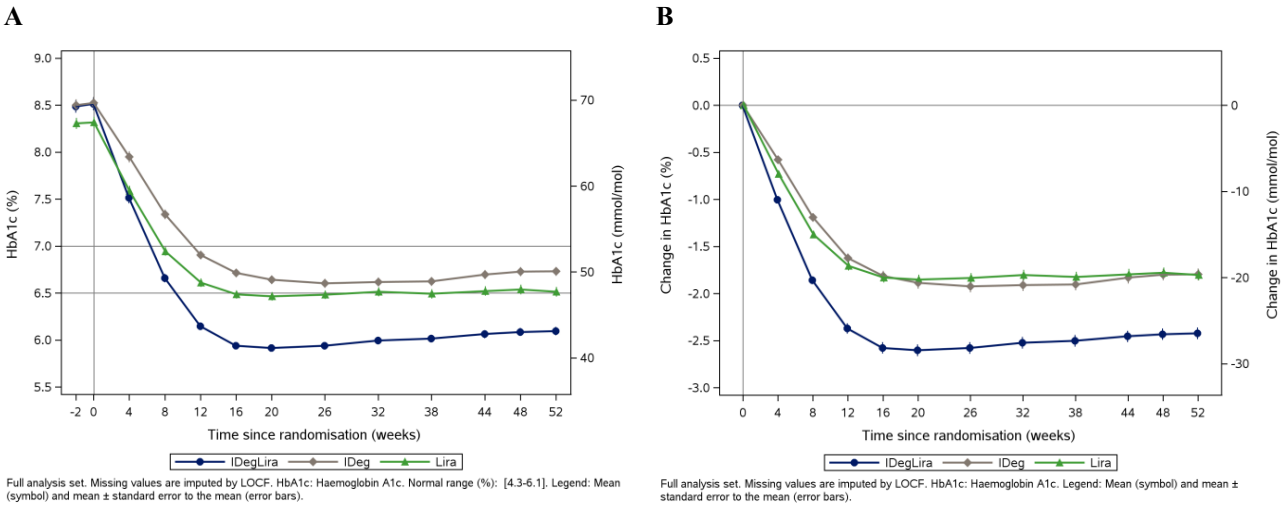
2.7.3.3.2.1.2　　HbA1c の変化量

HbA1c 及び HbA1c のベースラインからの変化量の平均の経時推移を図 2.7.3.3-1 に示す。

ベースライン及び投与後 52 週における HbA1c、ならびに HbA1c のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-11 に示す。ベースラインから投与後 52 週までの HbA1c の変化量の平均（標準偏差：SD）は、IDegLira 群で−2.42%（1.04）、IDeg 群で−1.80%（1.02）、リラグルチド群で−1.80%（0.92）であった。HbA1c の平均は、ベースラインでは IDegLira 群で 8.52%、IDeg 群で 8.53%、リラグルチド群で 8.32%であり、投与後 52 週には IDegLira 群で 6.10%、IDeg 群で 6.73%、リラグルチド群で 6.52%までそれぞれ低下した。

統計解析結果：

主要解析の結果、HbA1c の変化量の IDegLira 群と IDeg 群の群差の推定値は−0.63%（95%信頼区間：−0.75; −0.52）、p < 0.0001 であり、主要仮説である IDegLira の IDeg に対する非劣性（非劣性マージン：0.3%）が検証された。IDegLira 群とリラグルチド群の群差の推定値は−0.48%（95%信頼区間：−0.60; −0.37）、p<0.0001 であり、主要仮説である IDegLira のリラグルチドに対する優越性が検証された（表 2.7.3.3-12）。また、階層的検定手順に従い、IDegLira の IDeg に対する優越性も検証された（p<0.0001）（表 2.7.3.3-10）。



A) Mean plot B) Change from baseline

図 2.7.3.3-1　　HbA1c（%）の経時推移 - FAS（4183 試験）

表 2.7.3.3-11　ベースライン及び投与終了時の HbA1c（%）ならびにベースラインからの変化量 - FAS（4183 試験）

	IDegLira	IDeg	Lira
Number of subjects	275	271	273
HbA1c(%)			
Visit 2 (Week 0)			
N	275	271	273
Mean (SD)	8.52 (1.12)	8.53 (1.05)	8.32 (0.99)
Median	8.30	8.30	8.00
Min ; Max	6.80 ; 11.20	6.90 ; 11.40	6.70 ; 11.40
Visit 54 (Week 52) (LOCF)			
N	275	271	273
Mean (SD)	6.10 (0.72)	6.73 (0.79)	6.52 (0.86)
Median	5.90	6.60	6.40
Min ; Max	4.80 ; 9.70	5.20 ; 10.30	4.80 ; 9.90
Change in HbA1c(%)			
Visit 54 (Week 52) (LOCF)			
N	275	271	273
Mean (SD)	-2.42 (1.04)	-1.80 (1.02)	-1.80 (0.92)
Median	-2.30	-1.60	-1.70
Min ; Max	-5.60 ; 0.20	-5.10 ; 2.50	-5.20 ; 1.30

N: Number of subjects, SD: Standard deviation. HbA_{1c}: Haemoglobin A_{1c},
LOCF: Last observation carried forward.

表 2.7.3.3-12　投与後 52 週における HbA1c の変化量（%） - 主要解析 - FAS（4183 試験）

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	P-value
HbA1c (%)						
LSMeans						
IDegLira	275	275	6.08	0.04		
IDeg	271	271	6.71	0.04		
Lira	273	273	6.56	0.04		
Change from baseline						
LSMeans						
IDegLira	275	275	-2.38	0.04		
IDeg	271	271	-1.75	0.04		
Lira	273	273	-1.89	0.04		
Treatment contrast						
IDegLira - IDeg			-0.63		[-0.75; -0.52]	<.0001
IDegLira - Lira			-0.48		[-0.60; -0.37]	<.0001

FAS: Number of subjects in full analysis set, SE: Standard error of the mean
N: Number of subjects contributing to the analysis, CI: Confidence interval.
HbA1c: Haemoglobin A1c. ANCOVA: Analysis of covariance.
OAD: Oral antidiabetic drug, LOCF: Last observation carried forward.
The response and change from baseline in response after 52 weeks are analysed using an ANCOVA model with treatment, pre-trial OAD as fixed factors and corresponding baseline value as covariate. P-value: Two-sided p-value for test of superiority.
The two sided p-value for test of non-inferiority of IDegLira vs. IDeg is <.0001.
Missing values are imputed by LOCF.

主要解析結果の安定性を感度分析により検討した（2.7.3.1.2.11.3 参照）。各感度分析は、FAS に基づく LOCF 法を用いた主要解析の結論（IDeg に対する非劣性及びリラグルチドに対する優越性）と一致した。感度分析結果の詳細は、4183 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）、Section 11.1 を参照のこと。

2.7.3.3.2.1.3　HbA1c の治療目標の達成

HbA1c 目標値 7.0%未満又は 6.5%以下を達成した被験者

事前に規定した HbA1c の目標値（7.0%未満、6.5%以下）を達成した被験者の割合の投与週別の要約を 4183 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）、EOT Table 14.2.39 に、投与後 52 週にこれらの目標値を達成した被験者の割合を表 2.7.3.3-13（IDegLira と IDeg の比較）及び表 2.7.3.3-14（IDegLira とリラグルチドの比較）に示す。主要解析の結果（2.7.3.3.2.1.2）と一致して、HbA1c の目標値を達成した被験者の割合は、IDeg 群及びリラグルチド群と比較して IDegLira 群で高かった。ロジスティック回帰分析モデルに基づく解析の結果、投与後 52 週における HbA1c の目標値達成に関するオッズは、IDeg 群及びリラグルチド群と比較して IDegLira 群で統計的に有意に高かった。

表 2.7.3.3-13　投与後 52 週に HbA1c 目標値を達成した被験者の割合（IDegLira vs. IDeg） - FAS（4183 試験）

Endpoint	IDegLira (%)	IDeg (%)	Odds ratio (estimate [95% CI])	p-value
HbA_{1c} <7.0%*	89.1	69.7	4.70 [2.82; 7.82]	<0.0001
HbA_{1c} <7.0% without hypo*	84.1	63.8	3.70 [2.35; 5.80]	<0.0001
HbA_{1c} <7.0% without weight gain*	16.0	8.1	2.10 [1.20; 3.68]	0.0092
HbA_{1c} <7.0% without weight gain and without hypo	13.7	8.3	1.68 [0.94; 2.98]	0.0774
HbA_{1c} ≤6.5%*	77.5	49.4	4.76 [3.12; 7.25]	<0.0001
HbA_{1c} ≤6.5% without hypo*	73.3	46.4	4.01 [2.68; 6.01]	<0.0001
HbA_{1c} ≤6.5% without weight gain*	14.9	6.3	2.56 [1.39; 4.70]	0.0025
HbA_{1c} ≤6.5% without weight gain and without hypo*	13.0	6.4	2.10 [1.12; 3.91]	0.0200

*: Statistically significant different in favour of IDegLira. %: percentage based on the observed values; hypo: severe or BG confirmed symptomatic hypoglycaemic episode during the last 12 weeks of treatment; weight gain: weight gain from baseline to 52 weeks.

表 2.7.3.3-14　　投与後 52 週に HbA1c 目標値を達成した被験者の割合（IDegLira vs.リラグルチド）- FAS（4183 試験）

Endpoint	IDegLira (%)	liraglutide (%)	Odds ratio (estimate [95% CI])	p-value
HbA_{1c} <7.0%*	89.1	76.2	3.90 [2.31; 6.59]	<0.0001
HbA_{1c} <7.0% without hypo*	84.1	76.0	2.21 [1.38; 3.53]	0.0009
HbA_{1c} <7.0% without weight gain#	16.0	52.0	0.15 [0.10; 0.24]	<0.0001
HbA_{1c} <7.0% without weight gain and without hypo#	13.7	52.0	0.12 [0.08; 0.20]	<0.0001
HbA_{1c} ≤6.5%*	77.5	62.6	2.94 [1.93; 4.50]	<0.0001
HbA_{1c} ≤6.5% without hypo*	73.3	62.7	2.14 [1.42; 3.20]	0.0002
HbA_{1c} ≤6.5% without weight gain#	14.9	46.2	0.18 [0.12; 0.28]	<0.0001
HbA_{1c} ≤6.5% without weight gain and without hypo#	13.0	46.1	0.15 [0.09; 0.24]	<0.0001

*: Statistically significant different in favour of IDegLira. #: Statistically significant different in favour of liraglutide. %: percentage based on the observed values; hypo: severe or BG confirmed symptomatic hypoglycaemic episode during the last 12 weeks of treatment; weight gain: weight gain from baseline to 52 weeks.

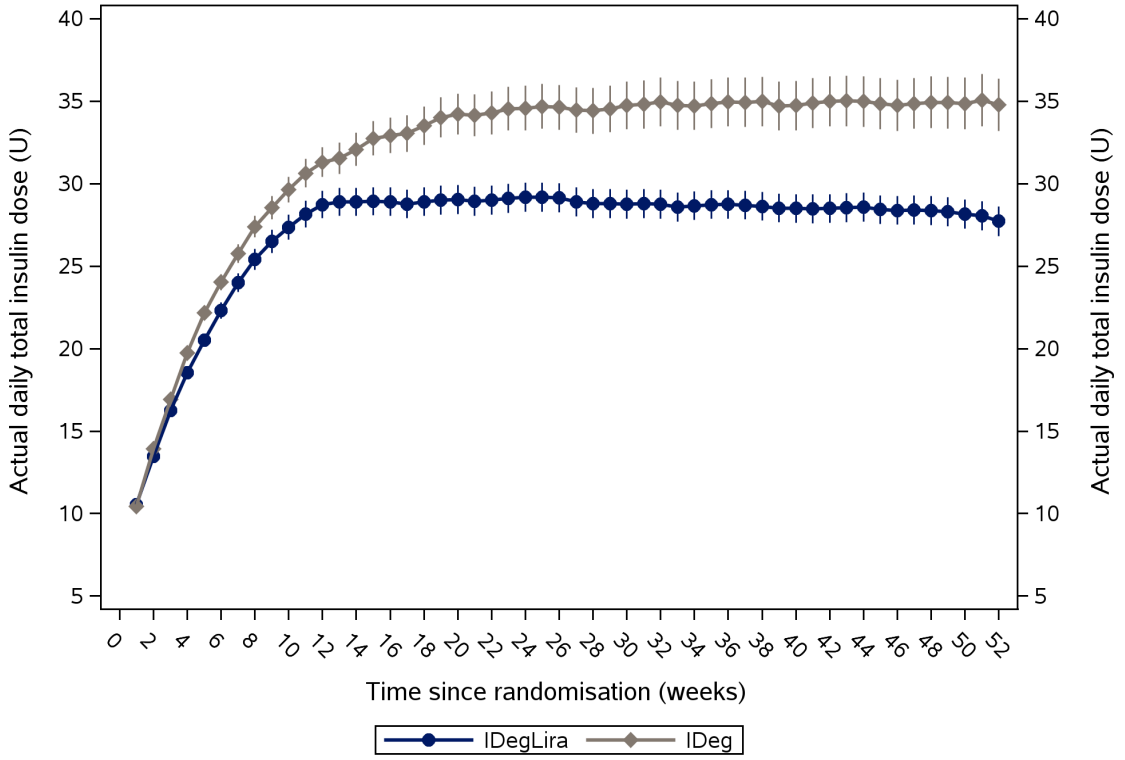
体重の増加及び／又は確定低血糖の発現がなく、HbA1c の目標値を達成した被験者

2～3 項目からなる HbA1c の複合エンドポイントでは、その達成に関するオッズに投与群間で違いが認められた。IDeg 群との比較では、多くの複合エンドポイントについて IDegLira 群に好ましい結果であった（表 2.7.3.3-13）。リラグルチド群との比較では、多くの複合エンドポイントはリラグルチド群に好ましい結果であった（表 2.7.3.3-14）。

2.7.3.3.2.1.4　　インスリン投与量

IDegLira 及び IDeg の投与では、事前に規定した朝食前の空腹時血糖値（血糖自己測定による）72～90 mg/dL（4.0～5.0 mmol/L）を目標値とした treat-to-target 法を用いた。投与量調節法及び投与可能であった最高用量については 2.7.3.1.2.7 を参照のこと。

IDegLira 及び IDeg の 1 日総インスリン投与量の経時推移を図 2.7.3.3-2 に示す。投与後 52 週の 1 日総インスリン投与量（実投与量）の平均は、IDegLira 群で 27.7 単位、IDeg 群で 34.8 単位であった（表 2.7.3.3-15）。投与後 52 週における 1 日総インスリン投与量の群差（IDegLira 群－IDeg 群）の推定値は −7.01 単位（95%信頼区間：−10.52; −3.50、p<0.0001）であり、インスリン投与量は IDeg 群と比較して IDegLira 群で統計的に有意に少なかった。



Safety analysis set. Missing values are imputed by LOCF. U: Units.
Legend: Mean (symbol) and mean ± standard error to the mean (error bars).

図 2.7.3.3-2　　1 日総インスリン投与量（単位：実投与量）の経時推移 - SAS（4183 試験）

表 2.7.3.3-15　　1 週時及び投与終了時の 1 日総インスリン投与量（単位：実投与量） - FAS（4183 試験）

	IDegLira	IDeg
Number of subjects	275	271
Daily Actual Insulin Dose(U)		
Visit 3 (Week 1)		
N	275	271
Mean (SD)	10.5 (2.0)	10.4 (2.2)
Median	10.5	10.7
Min ; Max	3.7 ; 17.6	4.0 ; 22.3
Visit 54 (Week 52) (LOCF)		
N	275	271
Mean (SD)	27.7 (14.8)	34.8 (26.0)
Median	26.0	28.0
Min ; Max	3.7 ; 50.0	0.0 ; 186.0

U: Units, SD: Standard deviation, LOCF: Last observation carried forward.

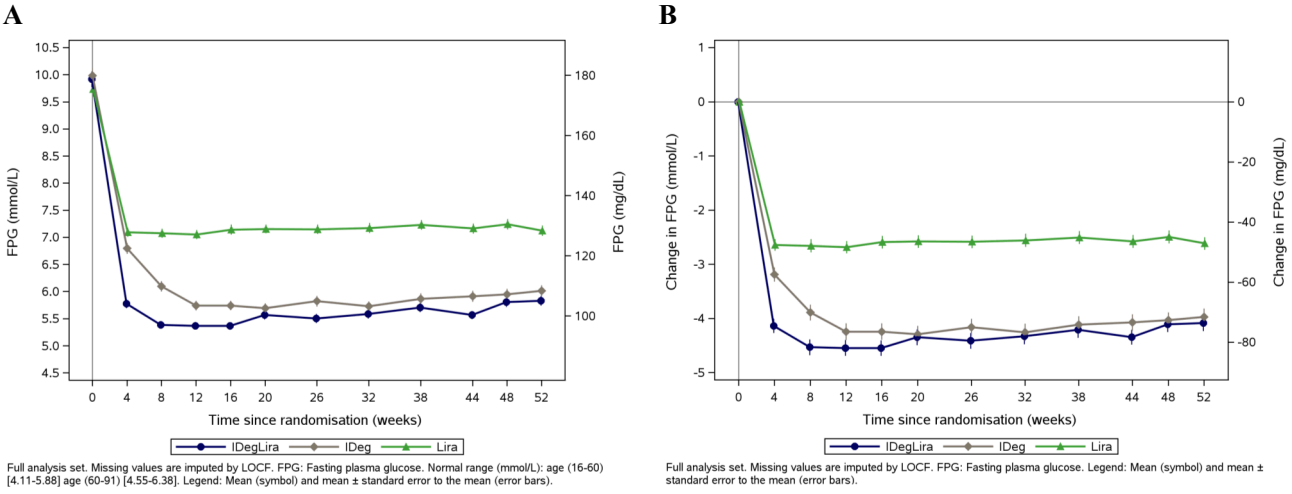
2.7.3.3.2.1.5　空腹時血糖値

空腹時血糖値及び空腹時血糖値のベースラインからの変化量の平均の経時推移を図 2.7.3.3-3 に示す。

ベースライン及び投与後 52 週の空腹時血糖値、ならびに空腹時血糖値のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-16 に示す。空腹時血糖値のベースラインから投与後 52 週までの変化量は、IDegLira 群で −73.6 mg/dL、IDeg 群で−71.5 mg/dL、リラグルチド群で−47.1 mg/dL であった。空腹時血糖値の平均は、ベースラインでは IDegLira 群で 178.7 mg/dL、IDeg 群で 179.9 mg/dL、リラグルチド群で 175.4 mg/dL であり、投与後 52 週には IDegLira 群で 105.1 mg/dL、IDeg 群で 108.4 mg/dL、リラグルチド群で 128.4 mg/dL までそれぞれ低下した。

統計解析結果：

空腹時血糖値のベースラインから投与後 52 週までの変化量は、標準的な ANCOVA モデルを用いて解析した〔4183 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）、EOT Table 14.2.69〕。IDeg 群との比較では、空腹時血糖値の変化量について、群間に統計的な有意差は認められなかった〔群差（IDegLira 群－IDeg 群）の推定値：−3.04 mg/dL（95%信頼区間：−7.55; 1.46）、p=0.1854〕。リラグルチド群との比較では、群差（IDegLira 群－リラグルチド群）の推定値は−23.90 mg/dL（95%信頼区間：−28.40; −19.39、p <0.0001）であり、群間に統計的な有意差が認められた（IDegLira 群に好ましい結果）。



A) Mean plot B) Change from baseline

図 2.7.3.3-3　　空腹時血糖値の経時推移 - FAS（4183 試験）

表 2.7.3.3-16　ベースライン及び投与終了時の空腹時血糖値（mg/dL）ならびにベースラインからの変化量 - FAS（4183 試験）

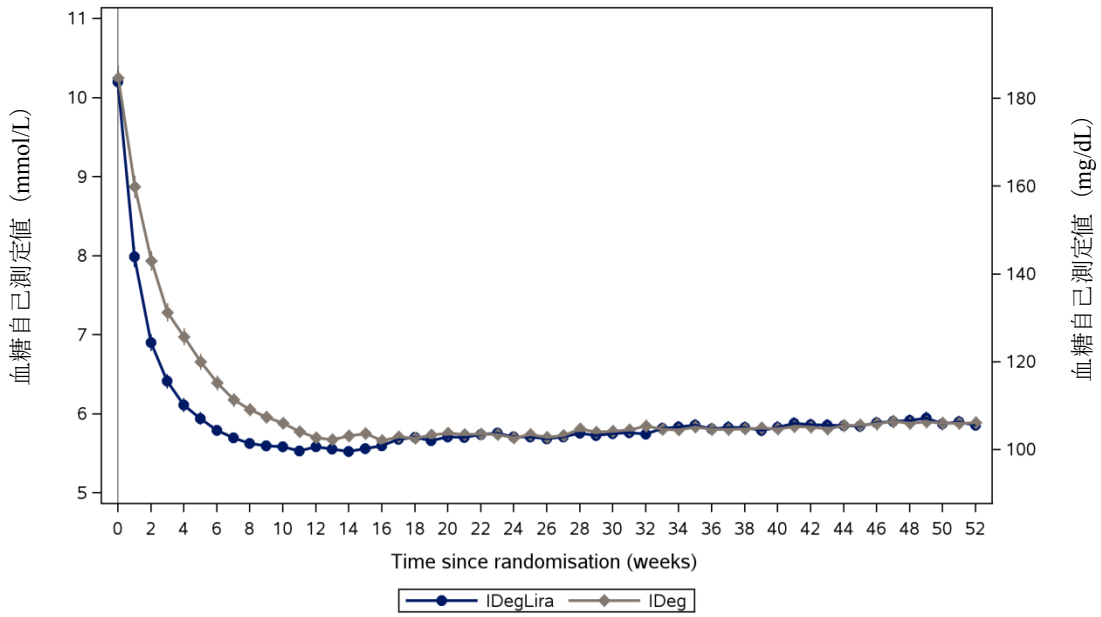
	IDegLira	IDeg	Lira
Number of subjects	275	271	273
FPG(mg/dL)			
Visit 2 (Week 0)			
N	275	271	272
Mean (SD)	178.68 (42.99)	179.94 (42.25)	175.40 (39.79)
Median	170.00	173.00	168.00
Min ; Max	92.00 ; 318.00	99.00 ; 307.00	92.00 ; 347.00
Visit 54 (Week 52) (LOCF)			
N	275	271	273
Mean (SD)	105.08 (26.76)	108.39 (30.00)	128.36 (28.71)
Median	100.00	102.00	124.00
Min ; Max	66.00 ; 257.00	55.00 ; 315.00	73.00 ; 251.00
FPG Ch(mg/dL)			
Visit 54 (Week 52) (LOCF)			
N	275	271	272
Mean (SD)	-73.60 (44.58)	-71.55 (46.05)	-47.14 (35.12)
Median	-71.00	-66.00	-43.50
Min ; Max	-235.00 ; 107.00	-231.00 ; 132.00	-237.00 ; 58.00

FPG: fasting plasma glucose, SD: Standard deviation,
LOCF: Last observation carried forward.

2.7.3.3.2.1.6　血糖自己測定値

投与量調節のための血糖値（血糖自己測定）

朝食前空腹時血糖値（血糖自己測定）の平均の経時推移を図 2.7.3.3-4 に、投与週別の要約を 4183 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）、EOT Table 14.2.97 に示す。 ベースラインにおける投与量調節のための血糖値の平均は、IDegLira 群で 183.8 mg/dL、IDeg 群で 184.7 mg/dL であった。投与量調節のための血糖値は、いずれの投与群においても試験期間中に低下し、特に投与期間の最初の 5 週間に大きな変化がみられた。投与後 52 週の投与量調節のための血糖値は、IDegLira 群（105.5 mg/dL）及び IDeg 群（106.1 mg/dL）で同様であった。投与後 52 週において投与量調節のための血糖値の平均が 90 mg/dL（5.0 mmol/L）以下を達成した被験者の割合は、IDegLira 群で 27.6%、IDeg 群で 31.4%であった〔4183 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）、EOT Table 14.2.100〕。



Full analysis set. Missing values are imputed by LOCF. Legend: Mean (symbol) and mean ±standard error to the mean (error bars).

図 2.7.3.3-4　投与量調節のための朝食前空腹時血糖値（血糖自己測定）の経時推移 - FAS（4183 試験）

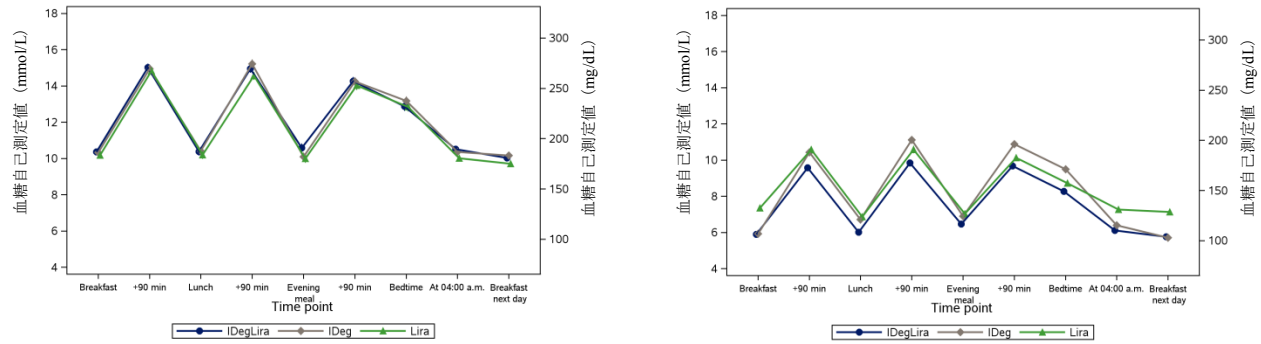
9 点血糖値（血糖自己測定）プロファイル（各測定時点の血糖値）

ベースラインの 9 点血糖値プロファイル（血糖自己測定）は、IDegLira 群、IDeg 群、リラグルチド群で同様であった（図 2.7.3.3-5）。いずれの投与群においても、投与後 52 週に各測定時点の血糖値は低下した。IDeg 群との比較では、朝食前及び午前 4:00 の血糖値を除き、食前血糖値及び食後（食後 90 分）血糖値は IDegLira 群で低かった（朝食前及び午前 4:00 の血糖値は両投与群で同様であった）。リラグルチド群との比較では、すべての時点で血糖値は IDegLira 群で低かった。いずれの投与群においても、投与後 26 週の 9 点血糖値プロファイルは、投与後 52 週のプロファイルと同様であった〔図 2.7.3.3-5 及び 4183 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）、EOT Figure 14.2.81〕。

統計解析結果：

投与後 52 週の 9 つの測定時点の血糖値について、線形混合効果モデルを用いて解析を実施した〔4183 試験（Module 5.3.5.1）、EOT Table 14.2.76〕。IDeg 群との比較では、朝食前及び午前 4:00 の血糖値を除くすべての時点において、血糖値は IDegLira 群で統計的に有意に低かった。リラグルチド群との比較では、9 時点すべてにおいて血糖値は IDegLira 群で統計的に有意に低かった。

A **B**



Full analysis set. Observed data. a.m.: ante meridiem (before midday). Legend: Mean (symbol) and mean ± standard error to the mean (error bars).
A) Baseline B) End of trial

図 2.7.3.3-5　　9 点血糖値（血糖自己測定）プロファイル - FAS（4183 試験）

9 点血糖値（血糖自己測定）プロファイルの平均

9 点血糖値の平均は、ベースラインでは IDegLira 群で 219.8 mg/dL、IDeg 群で 219.8 mg/dL、リラグルチド群で 214.3 mg/dL であり、投与後 52 週には IDegLira 群で 137.0 mg/dL、IDeg 群で 150.7 mg/dL、リラグルチド群で 152.0 mg/dL にそれぞれ低下した〔4183 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）、EOT Table 14.2.83〕。

統計解析結果：

ベースラインから投与後 52 週までの 9 点血糖値の平均の変化量は、標準的な ANCOVA モデルを用いて解析した〔4183 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）、EOT Table 14.2.85〕。IDeg 群との比較では、群差（IDegLira 群－IDeg 群）の推定値は−13.64 mg/dL（95%信頼区間：−18.36; −8.91、$p < 0.0001$）であり、低下量は IDegLira 群で統計的に有意に大きかった。リラグルチド群との比較では、群差（IDegLira 群－リラグルチド群）の推定値は−16.40 mg/dL（95%信頼区間：−21.12; −11.68、$p < 0.0001$）であり、低下量は IDegLira 群で統計的に有意に大きかった。

食後血糖増加量

ベースライン及び投与後 52 週の各食事における食後血糖増加量の平均を表 2.7.3.3-17 に示す。

表 2.7.3.3-17　　ベースライン及び投与後 52 週における食後血糖増加量の平均 - FAS（4183 試験）

Meal	**IDegLira**		**IDeg**		**liraglutide**	
	Week 0	Week 52	Week 0	Week 52	Week 0	Week 52
Breakfast (mg/dL)	83.9	66.3	83.9	81.0	83.7	58.1
Lunch (mg/dL)	82.3	68.9	86.7	78.8	78.7	66.8
Dinner (mg/dL)	66.4	57.9	75.1	72.1	72.6	56.2
All meals, mean (mg/dL)	77.6	64.2	82.0	77.1	78.3	60.3

統計解析結果：

ベースラインから投与後 52 週までの食後血糖増加量の変化量は、ANCOVA モデルを用いて解析した。IDeg 群との比較では、群差（IDegLira 群－IDeg 群）の推定値より、朝食、夕食及びすべての食事（3 食の平均）において、食後血糖増加量の低下量は IDegLira 群で統計的に有意に大きかった（表 2.7.3.3-18）。リラグルチド群との比較では、群差（IDegLira 群－リラグルチド群）の推定値より、朝食後の血糖増加量の低下量はリラグルチド群で統計的に有意に大きかった（表 2.7.3.3-19）。

表 2.7.3.3-18　　投与後 52 週における食後血糖増加量のベースラインからの変化量 - 統計解析（IDegLira vs. IDeg） - FAS（4183 試験）

Meal	**Estimated treatment difference IDegLira vs. IDeg**	**[95% CI]**	**p-value**
Breakfast (mg/dL)	-14.58	[-22.27;-6.88]	0.0002
Lunch (mg/dL)	-8.86	[-18.44; 0.72]	0.0699
Dinner (mg/dL)	-11.94	[-21.15; -2.73]	0.0111
All meals, mean (mg/dL)	-11.51	[-17.26; -5.76]	<0.0001

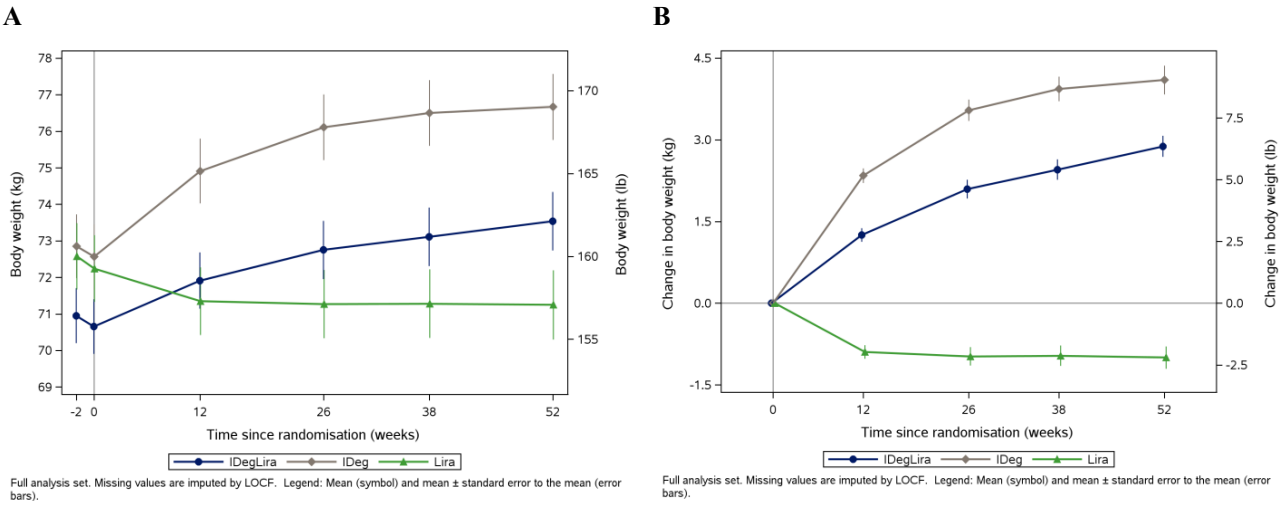
表 2.7.3.3-19　　投与後 52 週における食後血糖増加量のベースラインからの変化量 - 統計解析（IDegLira vs.リラグルチド） - FAS（4183 試験）

Meal	**Estimated treatment difference IDegLira vs. liraglutide**	**[95% CI]**	**p-value**
Breakfast (mg/dL)	8.70	[1.03; 16.36]	0.0263
Lunch (mg/dL)	1.55	[-7.97; 11.08]	0.7488
Dinner (mg/dL)	2.84	[-6.33; 12.02]	0.5430
All meals, mean (mg/dL)	4.33	[-1.40; 10.06]	0.1385

2.7.3.3.2.1.7　　体重

体重のベースラインから投与後 52 週までの変化量は、4183 試験の検証的セカンダリーエンドポイントであった。

体重及び体重のベースラインからの変化量の平均の経時推移を図 2.7.3.3-6 に、要約を表 2.7.3.3-20 に示す。体重のベースラインから投与後 52 週までの変化量の平均（SD）は、IDegLira 群で 2.9 kg（3.2）、IDeg 群で 4.1 kg（4.3）、リラグルチド群で−1.0 kg（3.4）であった。



A) Mean plot B) Change from baseline

図 2.7.3.3-6　　体重の経時推移 - FAS（4183 試験）

表 2.7.3.3-20　ベースライン及び投与終了時の体重（kg）ならびにベースラインからの変化量 - FAS（4183 試験）

	IDegLira	IDeg	Lira
Number of subjects	275	271	273
Body Weight(kg)			
Visit 2 (Week 0)			
N	275	271	273
Mean (SD)	70.7 (12.4)	72.6 (14.5)	72.2 (15.0)
Median	68.7	70.5	70.4
Min ; Max	44.1 ; 113.3	44.8 ; 161.8	42.3 ; 142.4
Visit 54 (Week 52) (LOCF)			
N	275	271	273
Mean (SD)	73.5 (13.2)	76.7 (14.8)	71.3 (15.7)
Median	72.0	75.5	69.7
Min ; Max	44.3 ; 117.0	51.3 ; 134.6	39.2 ; 143.9
Body Weight Ch(kg)			
Visit 54 (Week 52) (LOCF)			
N	275	271	273
Mean (SD)	2.9 (3.2)	4.1 (4.3)	-1.0 (3.4)
Median	2.8	3.8	-0.8
Min ; Max	-7.7 ; 12.0	-27.2 ; 24.0	-12.6 ; 11.8

SD: Standard deviation.
LOCF: Last observation carried forward.

統計解析結果：

体重のベースラインから投与後 52 週までの変化量は ANCOVA モデルを用いて解析した〔4183 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）、EOT Table 14.2.49〕。IDeg 群との比較では、体重の変化量の群差（IDegLira 群－IDeg 群）の推定値は−1.19 kg（95%信頼区間：−1.80; −0.59）、p=0.0001（優越性に対する p 値）〕であり、IDegLira の IDeg に対する優越性が検証された。リラグルチド群との比較では、群差（IDegLira 群－リラグルチド群）の推定値は 3.89 kg（95%信頼区間：3.29; 4.49、p <0.0001）であり、IDegLira 群で統計的に有意な体重の増加が認められた。

検証的解析の結果の安定性を感度分析により検討した（2.7.3.1.2.11.4）。各感度分析は、FAS に基づく LOCF 法を用いた主要解析の結論と一致した。

感度分析結果の詳細は、4183 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）、Section 11.2.1.1 を参照のこと。

2.7.3.3.2.1.8　空腹時 C-ペプチド、インスリン、グルカゴン、プロインスリン

ベースライン及び投与後 52 週の空腹時 C-ペプチド、ヒトインスリン、グルカゴン及びプロインスリンの幾何平均を表 2.7.3.3-21 に示す。

表 2.7.3.3-21　ベースライン及び投与後 52 週の空腹時 C-ペプチド、ヒトインスリン、グルカゴン及びプロインスリン – 幾何平均 – FAS（4183 試験）

Endpoint	**IDegLira**		**IDeg**		**liraglutide**	
	Week 0	Week 52	Week 0	Week 52	Week 0	Week 52
C-peptide (nmol/L)	0.49	0.30	0.51	0.21	0.50	0.56
Human insulin (pmol/L)	25.28	22.79	26.75	16.44	25.31	38.56
Glucagon (pg/mL)	83.10	78.59	83.74	78.90	82.77	79.23
Pro-insulin (pmol/L)	15.04	2.75	15.08	2.48	14.33	8.52

投与後 52 週の空腹時 C-ペプチド及びヒトインスリンは、IDeg 群と比較して IDegLira 群で統計的に有意に大きかった。投与後 52 週の空腹時 C-ペプチド、ヒトインスリン及びプロインスリンは、リラグルチド群と比較して IDegLira 群で統計的に有意に小さかった〔4183 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）、Section 11.2.2.7、Table 11-14 及び 11-15〕。

2.7.3.3.2.2　4184 試験

2.7.3.1.2.3 及び 2.7.3.1.2.7 に記載したように、4184 試験（二重盲検試験）は、IDegLira の治療効果に対するリラグルチドの寄与を評価するようデザインされた。このため、IDeg 群の最高用量を、IDegLira に含まれる IDeg の最高用量と等しくなるよう 50 単位と設定した。本試験の結果の解釈においては、当該条件を考慮すること。

2.7.3.3.2.2.1　HbA1c の変化量

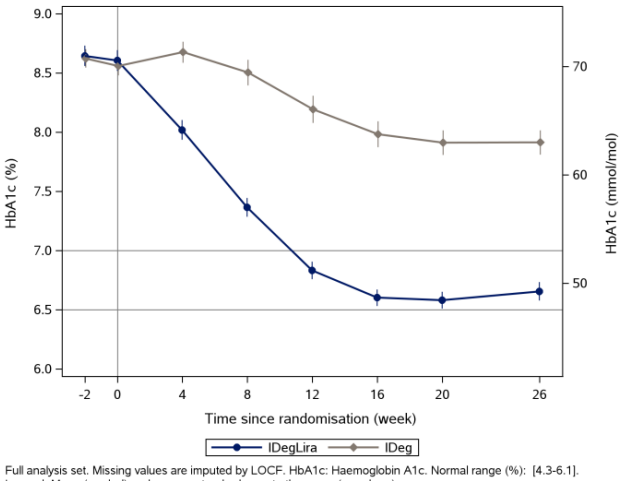
HbA1c 及び HbA1c のベースラインからの変化量の平均の経時推移を図 2.7.3.3-7 に示す。

ベースライン及び投与後 26 週における HbA1c、ならびに HbA1c のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-22 に示す。ベースラインから投与後 26 週までの HbA1c の変化量の平均（SD）は、IDegLira 群で−1.95 %（1.01）、IDeg 群で−0.65 %（0.98）であった。HbA1c の平均は、ベースラインでは IDegLira 群で 8.61%、IDeg 群で 8.56%であり、投与後 26 週には IDegLira 群で 6.66%、IDeg 群 7.91%までそれぞれ低下した。

統計解析結果：

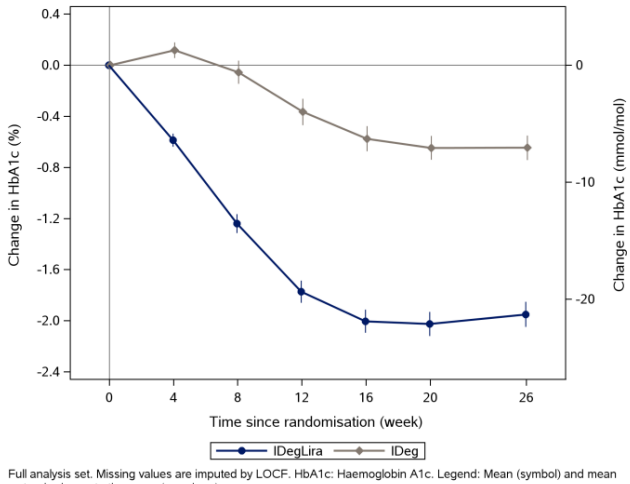
主要解析の結果、ベースラインから投与後 26 週までの HbA1c の変化量の群差（IDegLira 群－IDeg 群）の推定値は−1.28%（95%信頼区間：−1.50; −1.06、p < 0.0001）であり（表 2.7.3.3-23）、HbA1c の低下は IDeg 群と比較して IDegLira 群で統計的に有意に大きかった。この結果により、IDegLira の IDeg に対する優越性が検証された。

A



Full analysis set. Missing values are imputed by LOCF. HbA1c: Haemoglobin A1c. Normal range (%): [4.3-6.1]. Legend: Mean (symbol) and mean ± standard error to the mean (error bars).

B



Full analysis set. Missing values are imputed by LOCF. HbA1c: Haemoglobin A1c. Legend: Mean (symbol) and mean ± standard error to the mean (error bars).

A) Mean plot B) Change from baseline

図 2.7.3.3-7　HbA1c（%）の経時推移 - FAS（4184 試験）

表 2.7.3.3-22　ベースライン及び投与終了時の HbA1c（%）ならびにベースラインからの変化量 - FAS（4184 試験）

	IDegLira	IDeg
Number of subjects	105	105
HbA1c(%)		
Visit 2 (Week 0)		
N	105	105
Mean (SD)	8.61 (0.88)	8.56 (0.80)
Median	8.50	8.40
Min ; Max	7.20 ; 10.70	7.30 ; 10.40
Visit 32 (Week 26) (LOCF)		
N	105	105
Mean (SD)	6.66 (0.80)	7.91 (1.05)
Median	6.40	7.90
Min ; Max	5.00 ; 9.30	5.50 ; 10.90
Change in HbA1c(%)		
Visit 32 (Week 26) (LOCF)		
N	105	105
Mean (SD)	-1.95 (1.01)	-0.65 (0.98)
Median	-2.00	-0.60
Min ; Max	-4.40 ; 1.10	-2.60 ; 2.30

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, HbA1c: Haemoglobin A1c, LOCF: Last observation carried forward

表 2.7.3.3-23　投与後 26 週における HbA1c の変化量（%） - 主要解析 - FAS（4184 試験）

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	P-value
HbA1c (%)						
LSMeans						
IDegLira	105	105	6.65	0.08		
IDeg	105	105	7.93	0.08		
Change from baseline						
LSMeans						
IDegLira	105	105	-1.94	0.08		
IDeg	105	105	-0.66	0.08		
Treatment contrast						
IDegLira - IDeg			-1.28		[-1.50; -1.06]	<.0001

FAS: Number of subjects in full analysis set,
N: Number of subjects contributing to the analysis,
SE: Standard error of the mean, CI: Confidence interval.
HbA1c: Haemoglobin A1c. ANCOVA: Analysis of covariance.
LOCF: Last observation carried forward.
The response and change from baseline in response after 26 weeks are analysed using an ANCOVA model with treatment and pre-trial anti-diabetic treatment as fixed factors and corresponding baseline value as covariate.
P-value: Two-sided p-value for test of superiority.
Missing values are imputed by LOCF.

主要解析結果の安定性を感度分析により検討した（2.7.3.1.2.11.3 参照）。各感度分析の結果は、FAS を対象として LOCF 法を用いた主要解析の結論（IDeg に対する優越性）と一致した。感度分析の結果の詳細は、4184 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）、section 11.1 を参照のこと。

2.7.3.3.2.2.2　HbA1c の治療目標の達成

HbA1c 目標値 7.0%未満又は 6.5%以下を達成した被験者

事前に規定した HbA1c の目標値（7.0%未満、6.5%以下）を達成した被験者の割合の投与週別の要約を 4184 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）、EOT Table 14.2.33 に、投与後 26 週においてこれらの目標値を達成した被験者の割合を表 2.7.3.3-24 に示す。主要解析の結果（2.7.3.3.2.2.1）と一致して、HbA1c の目標値を達成した被験者の割合は、IDeg 群と比較して IDegLira 群で高かった。HbA1c 7.0 未満を達成した被験者の割合は、IDeg 群（21.9%）と比較して IDegLira 群（71.4%）で高く、HbA1c 6.5%以下を達成した被験者の割合も IDeg 群（8.6%）と比較して IDegLira 群（54.3%）で高かった。ロジスティック回帰モデルに基づく解析の結果、投与後 26 週における HbA1c 目標値達成に関するオッズは、IDeg 群と比較して IDegLira 群で統計的に有意に高かった（表 2.7.3.3-24）。

表 2.7.3.3-24　投与後 26 週に HbA1c 目標値を達成した被験者の割合 - FAS（4184 試験）

Endpoint	IDegLira (%)	IDeg (%)	Odds ratio (estimate [95% CI])	p-value
HbA_{1c} <7.0%	71.4	21.9	17.40 [7.79; 38.86]	<0.0001
HbA_{1c} <7.0% without hypo	66.7	19.8	13.81 [6.36; 29.96]	<0.0001
HbA_{1c} <7.0% without weight gain	47.6	8.6	12.30 [5.30; 28.51]	<0.0001
HbA_{1c} <7.0% without weight gain and without hypo	46.7	6.9	15.60 [6.17; 39.42]	<0.0001
HbA_{1c} ≤6.5%	54.3	8.6	19.17 [7.95; 46.20]	<0.0001
HbA_{1c} ≤6.5% without hypo	50.5	7.9	16.53 [6.77; 40.34]	<0.0001
HbA_{1c} ≤6.5% without weight gain	36.2	3.8	15.52 [5.20; 46.37]	<0.0001
HbA_{1c} ≤6.5% without weight gain and without hypo	35.2	3.0	19.37 [5.62; 66.80]	<0.0001

*: Statistically significant different in favour of IDegLira. %: percentage based on the observed values; hypo: severe or BG confirmed symptomatic hypoglycaemic episode during the last 12 weeks of treatment; weight gain: weight gain from baseline to 26 weeks.

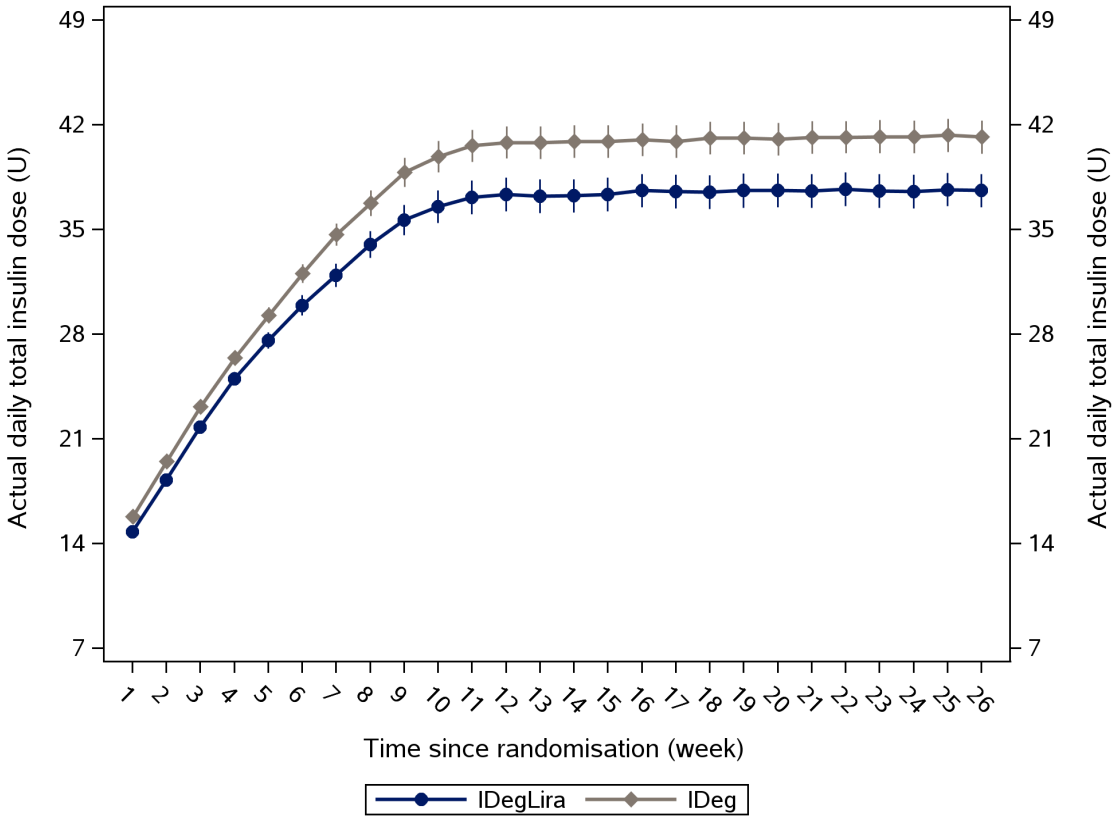
体重増加及び／又は確定低血糖の発現がなく、HbA1c の目標値を達成した被験者

HbA1c の目標値を達成した被験者の割合の結果と一致して、2～3 項目からなる HbA1c の複合エンドポイントの達成に関するオッズに投与群間で違いが認められ、いずれも IDegLira 群に好ましい結果であった（すべての p 値が 0.0001 未満）（表 2.7.3.3-24）。

2.7.3.3.2.2.3　インスリン投与量

IDegLira 及び IDeg の投与では、事前に規定した朝食前の空腹時血糖値（血糖自己測定による）72～90 mg/dL（4.0～5.0 mmol/L）を目標値とした treat-to-target 法を用いた。いずれの試験においても、IDegLira の最高用量は 50 用量ステップ（IDeg 50 単位、リラグルチド 1.8 mg）であった。4183 試験では、対照群の IDeg の最高用量は設定しなかった。4184 試験では、対照群の IDeg の最高用量は 50 単位としたが、これは IDegLira に含まれる IDeg の最高用量と同じであった。投与量調節法及び投与可能であった最高用量についての詳細は 2.7.3.1.2.7 を参照のこと。

IDegLira 及び IDeg の 1 日総インスリン投与量の経時推移を図 2.7.3.3-8 に示す。投与後 26 週の 1 日総インスリン投与量（実投与量）の平均は IDegLira 群で 37.6 単位、IDeg 群で 41.2 単位であった（表 2.7.3.3-25）。投与後 26 週における 1 日総インスリン投与量の群差の推定値は−3.08 単位（95%信頼区間：−6.08; −0.08）、p=0.0444 であり、インスリン投与量は IDeg 群と比較して IDegLira 群で統計的に有意に少なかった。



Safety analysis set. Missing values are imputed by LOCF. U: Units.
Legend: Mean (symbol) and mean ± standard error to the mean (error bars).

図 2.7.3.3-8　　1 日総インスリン投与量（単位：実投与量）の経時推移 - SAS（4184 試験）

表 2.7.3.3-25　1 週時及び投与終了時の 1 日総インスリン投与量（単位：実投与量） - FAS（4184 試験）

	IDegLira	IDeg
Number of Subjects	105	105
Daily Actual Insulin Dose(U)		
Visit 4 (Week 1)		
N	105	105
Mean (SD)	14.8 (3.1)	15.8 (2.8)
Median	16.3	16.7
Min ; Max	9.7 ; 20.3	10.0 ; 21.1
Visit 32 (Week 26) (LOCF)		
N	105	105
Mean (SD)	37.6 (11.4)	41.2 (11.5)
Median	40.0	47.7
Min ; Max	10.0 ; 50.0	10.0 ; 50.0

SD: Standard deviation, U: Units, LOCF: Last observation carried forward.

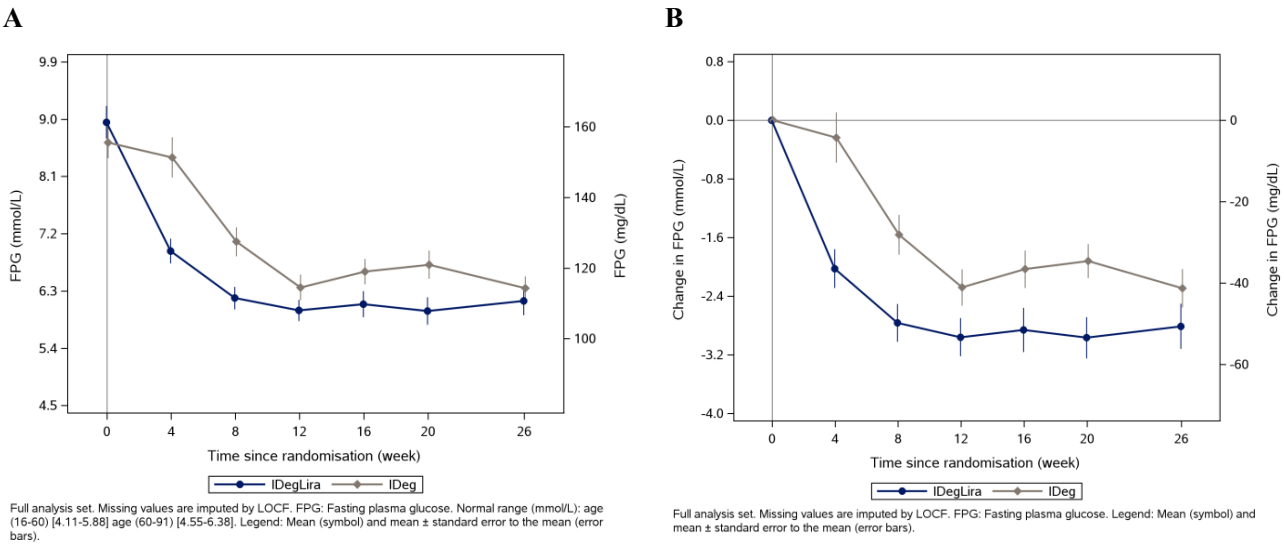
2.7.3.3.2.2.4　空腹時血糖値

空腹時血糖値及び空腹時血糖値のベースラインからの変化量の平均の経時推移を図 2.7.3.3-9 に示す。

ベースライン及び投与後 26 週の空腹時血糖値、ならびに空腹時血糖値のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-26 に示す。空腹時血糖値のベースラインから投与後 26 週までの変化量は、IDegLira 群で−50.6 mg/dL、IDeg 群で−41.3 mg/dL であった。IDegLira 群では、空腹時血糖値はベースライン（161.3 mg/dL）から投与後 8 週（111.6 mg/dL）までに低下し、その後は投与後 26 週（110.7 mg/dL）まで安定していた。IDeg 群の空腹時血糖値は、ベースラインの 155.6 mg/dL から投与後 12 週に 112.2 mg/dL まで低下し、その後は投与後 26 週（114.4 mg/dL）まで安定していた。

統計解析結果：

空腹時血糖値のベースラインから投与後 26 週までの変化量は、標準的な ANCOVA モデルを用いて解析した〔4184 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）、EOT Table 14.2.57〕。空腹時血糖値のベースラインから投与後 26 週までの変化量について、IDegLira 群と IDeg 群の間に統計的な有意差は認められなかった〔群差の推定値：−4.59 mg/dL（95%信頼区間：−14.62; 5.44）、p=0.3678〕。



A) Mean plot B) Change from baseline

図 2.7.3.3-9　　空腹時血糖値の経時推移 - FAS（4184 試験）

表 2.7.3.3-26　　ベースライン及び投与終了時の空腹時血糖値（mg/dL）ならびにベースラインからの変化量 - FAS（4184 試験）

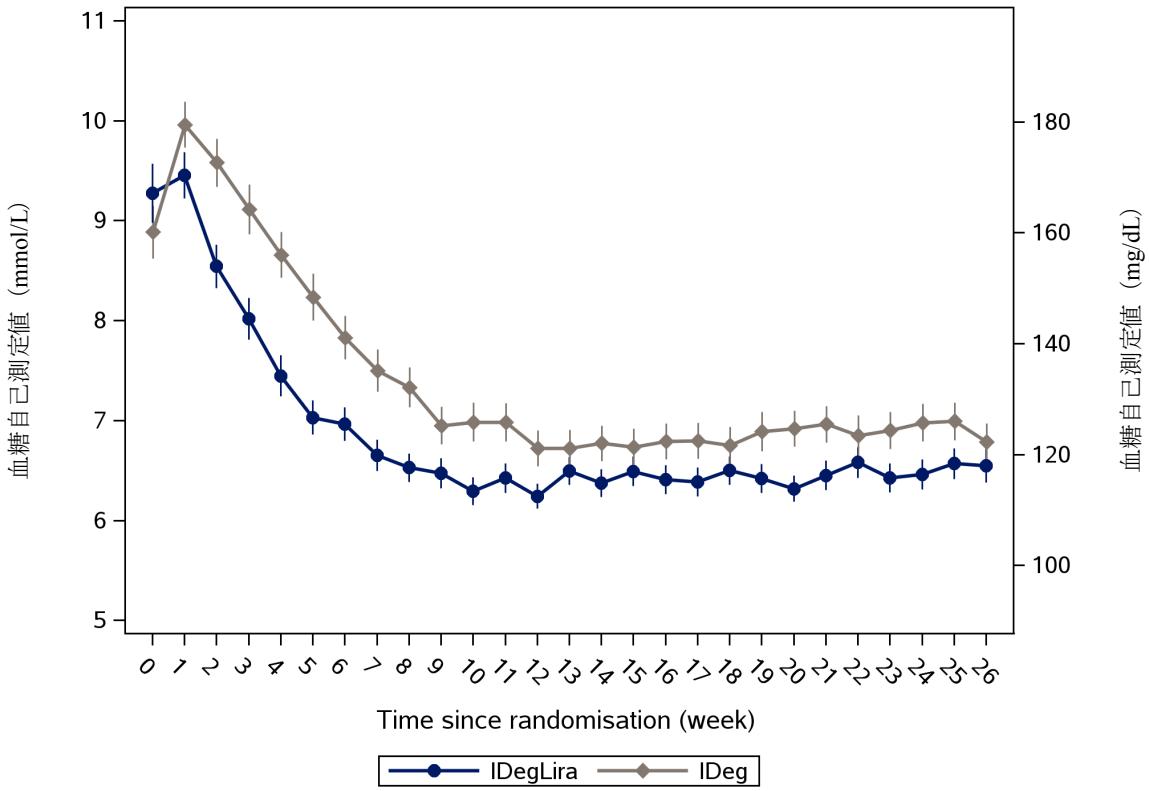
	IDegLira	IDeg
Number of subjects	105	105
FPG(mg/dL)		
Visit 2 (Week 0)		
N	105	105
Mean (SD)	161.31 (46.95)	155.62 (45.37)
Median	161.00	149.00
Min ; Max	66.00 ; 287.00	56.00 ; 300.00
Visit 32 (Week 26) (LOCF)		
N	105	105
Mean (SD)	110.71 (41.09)	114.36 (33.69)
Median	100.00	109.00
Min ; Max	40.00 ; 376.00	52.00 ; 209.00
FPG Ch(mg/dL)		
Visit 32 (Week 26) (LOCF)		
N	105	105
Mean (SD)	-50.60 (57.16)	-41.26 (48.29)
Median	-49.00	-40.00
Min ; Max	-193.00 ; 152.00	-228.00 ; 63.00

SD: Standard deviation, FPG: Fasting plasma glucose, LOCF: Last observation carried forward.

2.7.3.3.2.2.5　　血糖自己測定値

投与量調節のための血糖値（血糖自己測定）

朝食時空腹時血糖値（血糖自己測定）の平均の経時推移を図 2.7.3.3-10 に、投与週別の要約を 4184 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）、EOT Table 14.2.84 に示す。投与量調節のための血糖値は、いずれの投与群においてもベースラインから投与後 1 週にかけて上昇した。その後、この血糖値は IDegLira 群及び IDeg 群のいずれにおいても試験期間を通して低下しており、特に投与期間の最初の 5 週間に大きな変化がみられた。投与後 26 週における血糖値は、IDeg 群（122.3 mg/dL）と比較して IDegLira 群（118.0 mg/dL）で低かった〔4184 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）、EOT Table 14.2.84〕。投与後 26 週において投与量調節の目標とする空腹時血糖値を達成した被験者の割合は、IDegLira 群で 18.1%、IDeg 群で 15.2%であった〔4184 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）、EOT Table 14.2.87〕。



Full analysis set. Missing values are imputed by LOCF. Legend: Mean (symbol) and mean ± standard error to the mean (error bars)

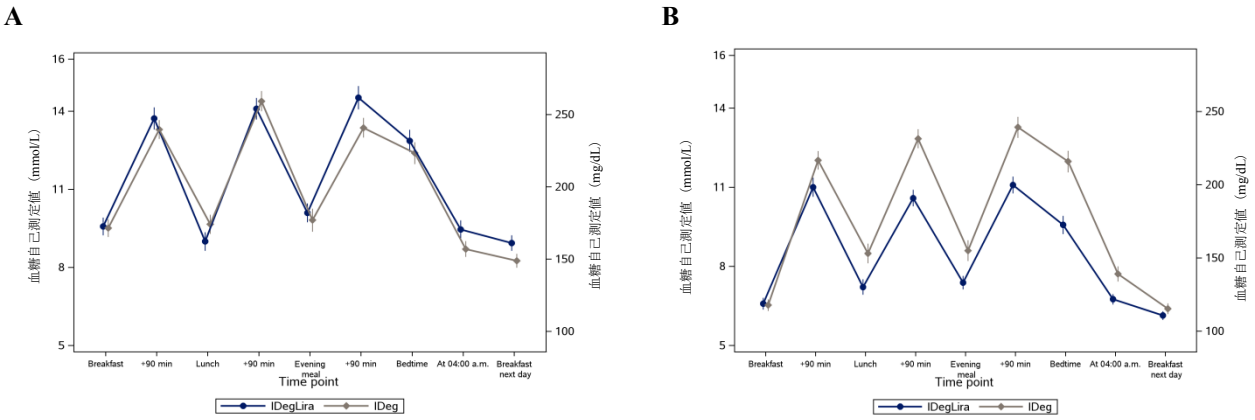
図 2.7.3.3-10　　投与量調節のための朝食前空腹時血糖値（血糖自己測定）の経時推移 - FAS（4184 試験）

9 点血糖値（血糖自己測定）プロファイル（各測定時点の血糖値）

ベースラインの 9 点血糖値（血糖自己測定）プロファイルは、IDegLira 群と IDeg 群で同様であった（図 2.7.3.3-11）。いずれの投与群においても、各測定時点の血糖値は投与後 26 週において低下した。しかしながら、朝食前血糖値を除き、食前血糖値及び食後血糖値（食後 90 分後）は、IDeg 群と比較して IDegLira 群で低かった。朝食前血糖値は両投与群で同様であった。いずれの投与群においても、投与後 12 週の 9 点血糖値プロファイルは投与後 26 週のプロファイルと同様であった〔図 2.7.3.3-11 及び 4184 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）、EOT Figure 14.2.68〕。

統計解析結果：

投与後 26 週の 9 つの測定時点の血糖値について、線形混合効果モデルを用いて解析を実施した。その結果、朝食前血糖値を除くすべての時点において、血糖値は IDeg 群と比較して IDegLira 群で統計的に有意に低かった（p 値の範囲は< 0.0001～0.0240）。



Full analysis set. a.m.: ante meridiem (before midday). Legend: Mean (symbol) and mean ± standard error to the mean (error bars).
A) Baseline B) End of trial

図 2.7.3.3-11　　9 点血糖値（血糖自己測定）プロファイル - FAS（4184 試験）

9 点血糖値（血糖自己測定）プロファイルの平均

9 点血糖値の平均は、IDegLira 群ではベースラインの 207.0 mg/dL から投与後 26 週に 155.0 mg/dL に、IDeg 群ではベースラインの 202.0 mg/dL から投与後 26 週に 182.0 mg/dL に低下した〔4184 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）、EOT Table 14.2.70〕。

ベースラインから投与後 12 週及び 26 週までの変化量の要約を 4184 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）の Table 14.2.71 に、経時推移を 4184 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）の EOT Figure 14.2.74 に示す。上述した 9 点血糖値プロファイルの結果と一致して、投与後 12 週から 26 週までの 9 点血糖値の平均の変化量は両投与群で同様であった。この期間においてインスリン投与量は安定していた（2.7.3.3.2.2.3）。

統計解析結果：

ベースラインから投与後 26 週までの 9 点血糖値の平均の変化量は、標準的な ANCOVA モデルを用いて解析した（4184 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）、EOT Table 14.2.72）。群差（IDegLira 群－IDeg 群）の推定値は−29.04 mg/dL（95%信頼区間：−39.23; −18.85）、$p < 0.0001$ であり、統計的な有意差が認められた（IDegLira 群に好ましい結果）。

食後血糖増加量

ベースライン及び投与後 26 週の各食事における食後血糖増加量の平均を表 2.7.3.3-27 に示す。

表 2.7.3.3-27　　ベースライン及び投与後 26 週における食後血糖増加量の平均 - FAS（4184 試験）

Meal	IDegLira		IDeg	
	week 0	week 26	week 0	week 26
Breakfast (mg/dL)	74.8	78.3	68.2	98.6
Lunch (mg/dL)	91.7	62.3	86.7	80.0
Dinner (mg/dL)	79.7	67.7	66.5	82.6
All meals, mean (mg/dL)	82.8	69.1	74.2	86.9

統計解析結果：

解析の結果、朝食、昼食及びすべての食事（3 食の平均）において、食後血糖増加量のベースラインから投与後 26 週までの変化量について、IDegLira 群と IDeg 群の間に統計的な有意差が認められた（IDegLira 群に好ましい結果）（表 2.7.3.3-28）。

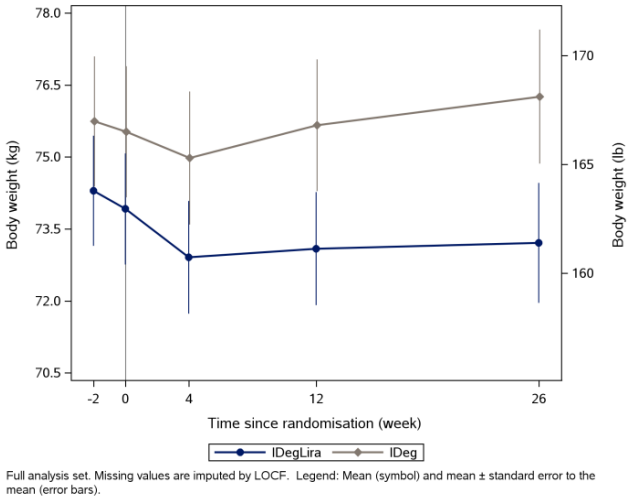
表 2.7.3.3-28　　投与後 26 週における食後血糖増加量のベースラインからの変化量 - 統計解析 - FAS（4184 試験）

Meal	Estimated treatment difference IDegLira - IDeg	[95% CI]	p-value
Breakfast (mg/dL)	-21.64	[-36.60; -6.67]	0.0048
Lunch (mg/dL)	-20.03	[-36.63; -3.44]	0.0182
Dinner (mg/dL)	-14.49	[-32.88; 3.90]	0.1220
All meals, mean (mg/dL)	-19.39	[-29.77; -9.02]	0.0003

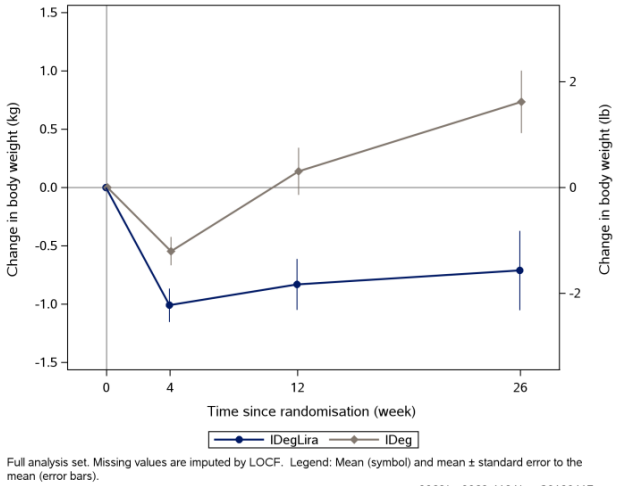
2.7.3.3.2.2.6　　体重

体重及び体重のベースラインからの変化量の平均の経時推移を図 2.7.3.3-12 に、要約を表 2.7.3.3-29 に示す。ベースライン（0 週）の体重は、IDegLira 群で 73.9 kg、IDeg 群で 75.5 kg であり、投与後 26 週の体重は、IDegLira 群で 73.2 kg、IDeg 群で 76.3 kg であった。体重のベースラインから投与後 26 週までの変化量は、IDegLira 群で−0.7 kg、IDeg 群で 0.7 kg あった。

A



B



A) Mean plot B) Change from baseline

図 2.7.3.3-12　　体重の経時推移 - FAS（4184 試験）

表 2.7.3.3-29　　ベースライン及び投与終了時の体重（kg）ならびにベースラインからの変化量 - FAS（4184 試験）

	IDegLira	IDeg
Number of subjects	105	105
Body Weight(kg)		
Visit 2 (Week 0)		
N	105	105
Mean (SD)	73.9 (11.9)	75.5 (14.0)
Median	74.4	72.9
Min ; Max	51.9 ; 114.0	51.6 ; 133.5
Visit 32 (Week 26) (LOCF)		
N	105	105
Mean (SD)	73.2 (12.8)	76.3 (14.3)
Median	73.2	74.2
Min ; Max	47.1 ; 119.0	48.8 ; 131.8
Body Weight Ch(kg)		
Visit 32 (Week 26) (LOCF)		
N	105	105
Mean (SD)	-0.7 (3.5)	0.7 (2.7)
Median	-0.3	0.9
Min ; Max	-16.1 ; 5.8	-9.5 ; 6.5

SD: Standard deviation. LOCF: Last observation carried forward.

統計解析結果：

体重のベースラインから投与後 26 週までの変化量は、標準的な ANCOVA モデルを用いて解析した〔4184 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）、EOT Table 14.2.43〕。群差（IDegLira 群－IDeg 群）

の推定値は−1.41 kg（95%信頼区間：−2.26; −0.56、 p = 0.0012）であり、IDegLira 群と IDeg 群の間に統計的な有意差が認められた（IDegLira 群に好ましい結果）。

2.7.3.3.2.2.7　患者報告アウトカム

4184 試験では全般的な健康状態、生活満足度（well-being）及び QOL に対する治療の影響を以下の患者アウトカムを用いて評価した。

- DTR-QOL：特に QOL 及び糖尿病治療満足度を評価した。
- EQ-5D-5L：全般的な健康状態及び生活満足度を評価した。

DTR-QOL

DTR-QOL は、専用の質問票を用いてベースライン、投与後 12 週及び 26 週のスコアを評価した。4 つのドメインのスコアの範囲は、0（最低点）～100（最高点）であった。

IDegLira 群及び IDeg 群の DTR-QOL の総スコア及び各ドメインのスコアのベースラインから投与後 26 週までの変化量について解析を行った（表 2.7.3.3-30）。その結果、総スコア及び低血糖を除くすべてドメインのスコアについて、統計的な有意差が認められた（IDegLira 群に好ましい結果）。

表 2.7.3.3-30　投与後 26 週における DTR-QOL スコアのベースラインからの変化量 - 統計解析 - FAS（4184 試験）

Endpoint – FAS	Estimated treatment difference IDegLira / IDeg	[95% CI]	p-value
Burden on social and daily activities	4.39	[0.10; 8.67]	0.0449
Anxiety and dissatisfaction with treatment	11.65	[6.92; 16.38]	<0.0001
Hypoglycaemia	0.84	[-5.09; 6.77]	0.7807
Satisfaction with treatment	14.82	[9.59; 20.05]	<0.0001
Total score	**7.39**	**[3.82; 10.97]**	**<0.0001**

FAS: Full analysis set, CI: Confidence interval. The response and Change from baseline in response after 26 weeks are analysed using an ANCOVA model with treatment and pre-trial anti-diabetic treatment as fixed factors and corresponding baseline value as covariate.
P-value: Two-sided p-value for test of no difference. No correction for multiplicity.
Missing values are imputed by LOCF.

EQ-5D-5L

全般的健康状態について、EQ-5D-5L の視覚的アナログスケール（VAS）スコア及びインデックススコアを用いてベースライン、投与後 12 週及び 26 週に評価した。

IDegLira 群と IDeg 群の EQ-5D-5L の VAS スコア及びインデックススコアのベースラインから投与後 26 週までの変化量の解析結果を表 2.7.3.3-31 に示す。いずれのスコアについても、統計的な有意差が認められた（IDegLira 群に好ましい結果）。

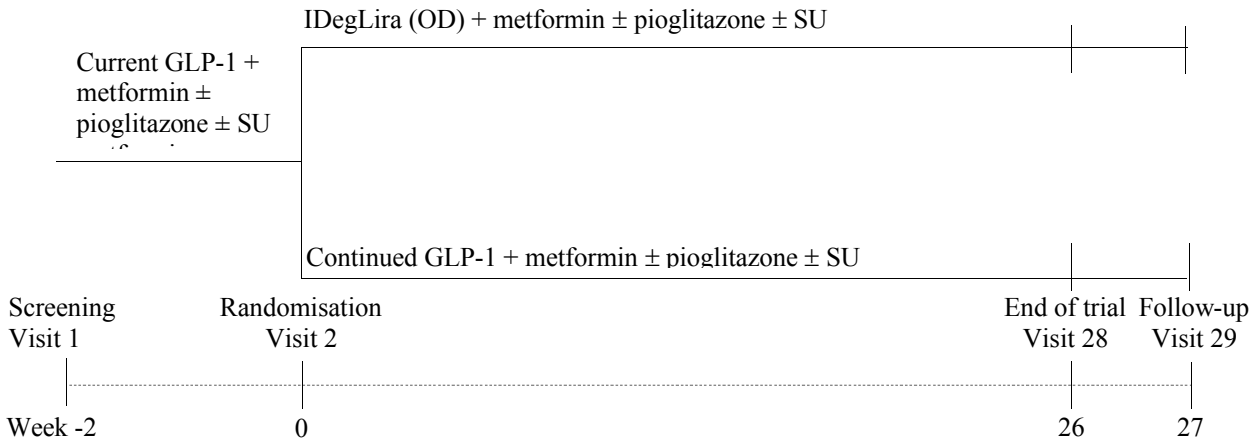
表 2.7.3.3-31　投与後 26 週における EQ-5D-5L スコアのベースラインからの変化量 - 統計解析 - FAS（4184 試験）

Endpoint – FAS	Estimated treatment difference IDegLira - IDeg	[95% CI]	p-value
EQ-5D-5L – VAS score	4.67	[0.91; 8.43]	0.0151
EQ-5D-5L – Index score	0.03	[0.01; 0.05]	0.0136

FAS: Number of subjects in full analysis set, CI: Confidence interval.
The response and change from baseline in response after 26 weeks are analysed using an ANCOVA model with treatment and pre-trial anti-diabetic treatment as fixed factors and corresponding baseline value as covariate. P-value: Two-sided p-value for test of no difference. No correction for multiplicity. Missing values are imputed by LOCF.

2.7.3.3.2.3　GLP-1 受容体作動薬からの切り替え－海外試験（3851 試験）

海外で実施した 3851 試験は、GLP-1 受容体作動薬と経口糖尿病薬の併用により十分な血糖コントロールが得られていない 2 型糖尿病患者を対象とした、IDegLira の血糖コントロールにおける有効性を GLP-1 受容体作動薬（前治療から継続投与）と比較する、26 週間、無作為割り付け、並行群間、非盲検、多施設共同、国際共同、treat-to-target 試験であった。本試験のデザインを図 2.7.3.3-13 に示す。本試験の主要目的は、メトホルミン±ピオグリタゾン±SU 併用下での GLP-1 受容体作動薬による治療で十分な血糖コントロールが得られていない、インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象とした、血糖コントロールにおける IDegLira の GLP-1 受容体作動薬（前治療から継続投与）に対する優越性を検証することであった。本試験の IDegLira の推奨開始用量は 16 用量ステップ（IDeg 16 単位、リラグルチド 0.6 mg）であった。



GLP-1: glucagon-like peptide-1; OD: once daily; SU: sulphonylurea

図 2.7.3.3-13　試験デザイン（3851 試験）

GLP-1 受容体作動薬（リラグルチド又はエキセナチド）と、メトホルミン±ピオグリタゾン±SU の併用療法で十分な血糖コントロールが得られていない、インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者（平

均年齢：58.3 歳、平均 HbA1c：7.8%、平均空腹時血糖値：164.2 mg/dL、平均 BMI：32.9 kg/m^2）を、IDegLira 又は GLP-1 受容体作動薬（前治療から継続投与）のいずれかに 2：1 の比率で無作為に割り付けた（表 2.7.3.3-32）。前治療の経口糖尿病薬の投与は、試験期間中同じ投与量で継続した。IDegLira 群及び GLP-1 受容体作動薬群（以下、GLP-1 群）に無作為割り付けされた被験者数はそれぞれ 292 例及び 146 例であった。IDegLira 及び GLP-1 受容体作動薬の投与を受けた被験者数はそれぞれ 291 例（99.7%）及び 145 例（99.3%）であった。無作為割り付けされた被験者のうち試験を完了した被験者は、IDegLira 群及び GLP-1 群でそれぞれ 94.5%及び 80.1%であった。

表 2.7.3.3-32　　被験者背景 - FAS（3851 試験）

Characteristic	**Trial 3851**	
	IDegLira (N=292)	GLP-1 (N=146)
Age (years) at screening		
Mean (SD)	58.3 (9.9)	58.4 (8.8)
Min–max	22.0–77.9	37.8–78.3
Sex: Male, n (%)	153 (52.4)	71 (48.6)
Race		
White	269 (92.1)	131 (89.7)
Black or African American	15 (5.1)	12 (8.2)
Asian	6 (2.1)	2 (1.4)
American Indian or Alaska Native	1 (0.3)	0 (0.0)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	1 (0.3)	1 (0.7)
HbA_{1c} (%)		
Mean (SD)	7.8 (0.6)	7.7 (0.6)
Min–max	6.7–9.2	6.6–9.7
FPG (mg/dL)		
Mean (SD)	161.7 (38.2)	169.1 (41.7)
Min–max	50.5–286.5	86.5–333.3
Diabetes duration (years)		
Mean (SD)	10.4 (5.8)	10.4 (5.8)
Min–max	<0.1–31.3	<0.1–31.9

Data are mean (SD) or number (%). **Abbreviations**: FAS: full analysis set, FPG: fasting plasma glucose, HbA_{1c}: glycosylated haemoglobin, max: maximum value, min: minimum, SD: standard deviation.

HbA1c の変化量について IDegLira の GLP-1 受容体作動薬（前治療から継続投与）に対する優越性が検証され、本試験の有効性に関する主要目的が達成された。群差（IDegLira 群－GLP-1 群）の推定値は −0.94%（95%信頼区間：−1.11; −0.78）、p<0.001 であった。投与後 26 週において、HbA1c の平均は IDegLira 群で 1.3%、GLP-1 群で 0.3%低下した（表 2.7.3.3-33）。投与後 26 週に HbA1c の目標値 7.0%未満を達成した被験者の割合は、IDegLira 群で 75.3%、GLP-1 群で 35.6%であった。この目標値達成に関するオッズ比（IDegLira 群／GLP-1 群）の推定値は 6.84（95%信頼区間：4.28; 10.94）、p < 0.001 であった。投与後 26 週において HbA1c の目標値 6.5%以下を達成した被験者の割合は、IDegLira 群で

63.0%、GLP-1 群で 22.6%であった。この目標値達成に関するオッズ比（IDegLira 群／GLP-1 群）の推定値は 7.53（95%信頼区間：4.58; 12.38）、p < 0.001 であった。

表 2.7.3.3-33　　HbA1c - FAS（3851 試験）

	IDegLira		GLP-1 RA	
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
HbA_{1c} (%)				
Baseline	292	7.8(0.6)	146	7.7(0.6)
End of trial	292	6.4(0.8)	146	7.4(1.0)
Absolute change	292	-1.3(0.8)	146	-0.3(0.9)

N: number of subjects, SD: standard deviation, wks: weeks,
GLP-1 RA: Liraglutide/Exenatide, End of trial: last visit before follow-up visit.
Missing data are imputed using last observation carried forward.

空腹時血糖値は、IDegLira 群で 53.6 mg/dL、GLP-1 群で 10.7 mg/dL 低下した（表 2.7.3.3-34）。低下量は GLP-1 群と比較して IDegLira 群で有意に大きかった〔群差（IDegLira 群－GLP-1 群）の推定値：−47.56 mg/dL（95%信頼区間：−54.61; −40.51）、p< 0.001〕であった。

表 2.7.3.3-34　　空腹時血糖値 - FAS（3851 試験）

	IDegLira		GLP-1 RA	
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
FPG (mg/dL)				
Baseline	285	161.7(38.2)	145	169.1(41.7)
End of trial	290	108.5(29.3)	145	158.4(48.7)
Absolute change	285	-53.6(41.1)	145	-10.7(49.3)

N: number of subjects, SD: standard deviation, wks: weeks,
GLP-1 RA: Liraglutide/Exenatide, End of trial: last visit before follow-up visit.
Missing data are imputed using last observation carried forward.

9 点血糖値（血糖自己測定）の平均の低下量は、GLP-1 群と比較して IDegLira 群で統計的に有意に大きかった〔群差の推定値：−32.04 mg/dL（95%信頼区間：−38.35; −25.73）、p< 0.001〕。9 点血糖値プロファイルから算出した食後血糖増加量（各食事及びすべての食事）のベースラインから投与後 26 週までの変化量について、投与群間に統計的な有意差は認められなかった。

予測されたとおり、インスリン治療歴のない患者において、GLP-1 受容体作動薬からインスリンを含む製剤に切り替えた結果、試験期間中に体重（平均）は増加した。投与後 26 週における体重の変化量は IDegLira 群で 2.0 kg、GLP-1 群で−0.8 kg であった（表 2.7.3.3-35）。群差（IDegLira 群－GLP-1 群）の推定値は 2.89 kg（95%信頼区間：2.17; 3.62）、p< 0.001 であった。

表 2.7.3.3-35　　体重 - FAS（3851 試験）

	IDegLira		GLP-1 RA	
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Body weight (kg)				
Baseline	292	95.6(16.6)	146	95.5(17.3)
End of trial	292	97.5(17.2)	146	94.7(17.8)
Absolute change	292	2.0(3.9)	146	-0.8(3.0)

N: number of subjects, SD: standard deviation, wks: weeks,
GLP-1 RA: Liraglutide/Exenatide, End of trial: last visit before follow-up visit.
Missing data are imputed using last observation carried forward.

結論として、HbA1c のベースラインから投与後 26 週までの低下量について、IDegLira の GLP-1 受容体作動薬（前治療から継続投与）に対する優越性が検証された。この所見を裏付けるように、GLP-1 受容体作動薬と比較して IDegLira による治療で、他の血糖コントロールの指標（空腹時血糖値、9 点血糖値プロファイルの平均）についても統計的に有意な改善が認められた。

詳細については、Module 2.7.6.9 及び 3851 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）を参照のこと。

2.7.3.3.3　　部分集団における結果の比較

部分集団における IDegLira の有効性は、サブグループ間の群差の比較及び統計解析に基づいて評価した。統計解析では「投与後 26 週又は 52 週における HbA1c の低下量において、IDegLira 群と対照群を比較した治療効果がサブグループ間で等しい」という帰無仮説を検定した。内因性及び外因性民族的要因で定義したサブグループを表 2.7.3.3-36 に示す。内因性民族的要因として人口統計学的特性（年齢グループ、性別、BMI グループ）及び疾患に関する要因（糖尿病罹病期間、ベースラインの HbA1c、腎機能及び肝機能）を評価した。外因性民族的要因として前治療の糖尿病治療を評価した。

各試験におけるサブグループ解析は、検討したサブグループの被験者数が少ない場合があるため、結果の解釈に注意が必要である。

表 2.7.3.3-36　　内因性及び外因性民族的要因で定義されたサブグループ

Intrinsic factor
Sex: female; male
Age (years): <65; ≥65
BMI (kg/m^2): [0; 25[; [25; 30[; [30; ∞[
Diabetes duration (years): <10; ≥10
Baseline HbA_{1c} (%): <8.5; ≥8.5
Renal function
- eGFR: ≥90 ml/min/1.73 (normal); ≥60 to <90 ml/min/1.73 (mild impairment)

Hepatic function
- Baseline levels of both transaminases (ALT and AST) are equal to or below the upper limit of normal range (normal)
- Baseline levels of one or both transaminases (ALT and AST) are more than the upper limit of normal range (impairment)

Extrinsic factor
Pre-trial antidiabetic treatment
Trial 4183: metformin, alpha-GI, TZD, SU, SGLT2i, glinide
Trial 4184: metformin and basal insulin, metformin, basal insulin and one other OAD, metformin and pre-mix/combination insulin, metformin, pre-mix/combination insulin and one other OAD

ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase, BMI: body mass index, eGFR: estimated glomerular filtration rate, α-GI: alpha-glucosidase inhibitor, SGLT2i: sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, SU: sulfonylureas, TZD: thiazolidinedione.

2.7.3.3.3.1　人口統計学的要因の治療効果への影響

2.7.3.3.3.1.1　人口統計学的要因 - 年齢及び性別

年齢グループ

4183 試験では、65 歳未満及び 65 歳以上のいずれの年齢グループでも、HbA1c の低下は、IDeg 群及びリラグルチド群と比較して IDegLira 群で大きかった（表 2.7.3.3-37）。IDeg と比較した IDegLira の治療効果について、年齢グループ間で統計的に有意な違いは認められなかった。一方、リラグルチドと比較した IDegLira の治療効果について、年齢グループ間で統計的に有意な違いが認められた（65 歳未満の年齢グループで治療効果が大きい）（表 2.7.3.3-38）。

表 2.7.3.3-37　年齢グループ別の HbA1c（%）の変化量 - FAS（4183 試験）

Age at baseline	**Absolute change - HbA_{1c} (%)**		
	IDegLira	**IDeg**	**liraglutide**
<65 years N Mean (SD)	 197 -2.50 (1.03)	 183 -1.81 (1.05)	 202 -1.76 (0.93)
≥65 years N Mean (SD)	 78 -2.21 (1.03)	 88 -1.77 (0.93)	 71 -1.91 (0.89)

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, HbA_{1c}: Haemoglobin A_{1c}.
End of trial is 52 weeks. Missing data are imputed using last observation carried forward.

表 2.7.3.3-38　年齢グループ別の投与後 52 週における HbA1c（%）の変化量 - 統計解析 - FAS（4183 試験）

	Estimate	95% CI	P-value
Treatment Contrast			
IDegLira - IDeg			
<65	-0.70	[-0.84 ; -0.56]	
>=65	-0.48	[-0.69 ; -0.27]	
Test for treatment by subgroup interaction			0.0832
IDegLira - Lira			
<65	-0.55	[-0.69 ; -0.42]	
>=65	-0.29	[-0.51 ; -0.07]	
Test for treatment by subgroup interaction			0.0481

CI: Confidence interval, HbA_{1c}: Haemoglobin A_{1c}, Lira: liraglutide.
The response and change from baseline in response after 52 weeks of treatment are analysed using an ANCOVA model with treatment, pre-trial OAD treatment, age at baseline and interaction between treatment and age at baseline as fixed factors, and baseline response as covariate. Missing data are imputed using last observation carried forward.

4184 試験では、65 歳未満及び 65 歳以上のいずれの年齢グループでも、HbA1c の低下は IDeg 群と比較して IDegLira 群で大きかった（表 2.7.3.3-39）。IDeg と比較した IDegLira の治療効果について、年齢グループ間で統計的に有意な違いは認められなかった（付録 2.7.3.6.1、表 2.7.3.6.1-12）。

表 2.7.3.3-39　　年齢グループ別の HbA1c（%）の変化量 - FAS（4184 試験）

Age at baseline	Absolute change - HbA_{1c} (%)	
	IDegLira	IDeg
<65 years N Mean (SD)	 75 -2.10 (1.03)	 85 -0.71 (0.98)
≥65 years N Mean (SD)	 30 -1.58 (0.87)	 20 -0.39 (0.97)

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, HbA_{1c}: Haemoglobin A_{1c}.
End of trial is 26 weeks. Missing data are imputed using last observation carried forward.

性別

4183 試験では、男性及び女性のいずれでも、HbA1c の低下は IDeg 群及びリラグルチド群と比較して IDegLira 群で大きかった（表 2.7.3.3-40）。対照薬と比較した IDegLira の治療効果について、男性及び女性で統計的に有意な違いは認められなかった（付録 2.7.3.6.1、表 2.7.3.6.1-7）。

表 2.7.3.3-40　　男女別の HbA1c（%）の変化量 - FAS（4183 試験）

Sex at baseline	Absolute change - HbA_{1c} (%)		
	IDegLira	IDeg	liraglutide
Male N Mean (SD)	 194 -2.37 (1.05)	 195 -1.83 (1.00)	 192 -1.70 (0.93)
Female N Mean (SD)	 81 -2.53 (1.01)	 76 -1.70 (1.05)	 81 -2.03 (0.87)

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, HbA_{1c}: Haemoglobin A_{1c}.
End of trial is 52 weeks. Missing data are imputed using last observation carried forward.

4184 試験では、男性及び女性のいずれでも、HbA1c の低下は IDeg 群と比較して IDegLira 群で大きかった（表 2.7.3.3-41）。IDeg と比較した IDegLira の治療効果について、男性及び女性で統計的に有意な違いは認められなかった（付録 2.7.3.6.1、表 2.7.3.6.1-8）。

表 2.7.3.3-41　　男女別の HbA1c（%）の変化量 - FAS（4184 試験）

Sex at baseline	Absolute change - HbA_{1c} (%)	
	IDegLira	IDeg
Male		
N	70	63
Mean (SD)	-1.91 (0.98)	-0.72 (1.02)
Female		
N	35	42
Mean (SD)	-2.04 (1.07)	-0.53 (0.91)

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, HbA_{1c}: Haemoglobin A_{1c}.
End of trial is 26 weeks. Missing data are imputed using last observation carried forward.

2.7.3.3.3.1.2　　人口統計学的要因 - BMI グループ

4183 試験では、いずれの BMI グループでも、HbA1c の低下は IDeg 群及びリラグルチド群と比較して IDegLira 群で大きかった（表 2.7.3.3-42）。対照薬と比較した IDegLira の治療効果について、BMI グループ間で統計的に有意な違いは認められなかった（付録 2.7.3.6.1、表 2.7.3.6.1-15）。

表 2.7.3.3-42　　BMI（kg/m^2）グループ別の HbA1c（%）の変化量 - FAS（4183 試験）

BMI at baseline	Absolute change - HbA_{1c} (%)		
	IDegLira	IDeg	liraglutide
<25 kg/m^2			
N	122	117	118
Mean (SD)	-2.40 (1.00)	-1.84 (0.99)	-1.89 (0.92)
25 to <30 kg/m^2			
N	112	107	109
Mean (SD)	-2.43 (1.12)	-1.85 (0.98)	-1.86 (0.88)
≥30 kg/m^2			
N	41	47	46
Mean (SD)	-2.47 (0.95)	-1.54 (1.14)	-1.43 (0.94)

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, HbA_{1c}: Haemoglobin A_{1c}.
End of trial is 52 weeks. Missing data are imputed using last observation carried forward.
BMI: Body mass index (kg/m^2) at baseline.

4184 試験では、いずれの BMI グループでも、HbA1c の低下は IDeg 群と比較して IDegLira 群で大きかった（表 2.7.3.3-43）。IDeg と比較した IDegLira の治療効果について、BMI グループ間で統計的に有意な違いは認められなかった（付録 2.7.3.6.1、表 2.7.3.6.1-16）。

表 2.7.3.3-43　　BMI（kg/m^2）グループ別の HbA1c（%）の変化量 - FAS（4184 試験）

BMI at baseline	**Absolute change - HbA_{1c} (%)**	
	IDegLira	**IDeg**
<25 kg/m^2		
N	26	28
Mean (SD)	-1.93 (0.98)	-0.54 (0.86)
25 to <30 kg/m^2		
N	64	53
Mean (SD)	-1.89 (1.07)	-0.68 (1.11)
≥30 kg/m^2		
N	15	24
Mean (SD)	-2.25 (0.72)	-0.69 (0.83)

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, HbA_{1c}: Haemoglobin A_{1c}.
End of trial is 26 weeks. Missing data are imputed using last observation carried forward.
BMI: Body mass index (kg/m^2) at baseline.

2.7.3.3.3.2　　疾病の要因の治療効果への影響

2.7.3.3.3.2.1　　疾病の要因 - 糖尿病罹病期間及びベースラインの HbA1c

糖尿病罹病期間

4183 試験では、いずれの糖尿病罹病期間のグループでも、HbA1c の低下は IDeg 群及びリラグルチド群と比較して IDegLira 群で大きかった（表 2.7.3.3-44）。対照薬と比較した IDegLira の治療効果について、糖尿病罹病期間のグループ間で統計的に有意な違いは認められなかった（付録 2.7.3.6.1、表 2.7.3.6.1-19）。

表 2.7.3.3-44　　糖尿病罹病期間別の HbA1c（%）の変化量 - FAS（4183 試験）

Years at baseline	**Absolute change - HbA_{1c} (%)**		
	IDegLira	**IDeg**	**liraglutide**
<10 years			
N	179	159	167
Mean (SD)	-2.44 (1.01)	-1.76 (1.06)	-1.74 (0.94)
≥10 years			
N	96	112	106
Mean (SD)	-2.39 (1.09)	-1.84 (0.96)	-1.90 (0.89)

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, HbA_{1c}: Haemoglobin A_{1c}.
End of trial is 52 weeks. Missing data are imputed using last observation carried forward.

4184 試験では、いずれの糖尿病罹病期間のグループでも、HbA1c の低下は IDeg 群と比較して IDegLira 群で大きかった（表 2.7.3.3-45）。IDeg と比較した IDegLira の治療効果について、糖尿病罹病期間のグループ間で統計的に有意な違いは認められなかった（付録 2.7.3.6.1、表 2.7.3.6.1-20）。

表 2.7.3.3-45　　糖尿病罹病期間別の HbA1c（%）の変化量 - FAS（4184 試験）

Years at baseline	**Absolute change - HbA_{1c} (%)**	
	IDegLira	**IDeg**
<10 years		
N	34	34
Mean (SD)	-2.21 (0.83)	-1.00 (1.09)
≥10 years		
N	71	71
Mean (SD)	-1.82 (1.06)	-0.47 (0.88)

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, HbA_{1c}: Haemoglobin A_{1c}.
End of trial is 26 weeks. Missing data are imputed using last observation carried forward.

ベースラインの HbA1c

4183 試験では、8.5%未満及び 8.5%以上のいずれの HbA1c のグループでも、HbA1c の低下は IDeg 群及びリラグルチド群と比較して IDegLira 群で大きかった（表 2.7.3.3-46）。いずれの投与群でも、ベースラインの HbA1c が 8.5%未満のグループと比較して、8.5%以上のグループで HbA1c の低下が大きかった。IDeg と比較した IDegLira の治療効果について、ベースラインの HbA1c のグループ間で統計的に有意な違いは認められなかった。一方、リラグルチドと比較した IDegLira の治療効果について、ベースラインの HbA1c のグループ間で統計的に有意な違いが認められた（8.5%以上のグループで治療効果が大きい）（表 2.7.3.3-47）。

表 2.7.3.3-46　　ベースラインの HbA1c 別の HbA1c（%）の変化量 - FAS（4183 試験）

HbA_{1c} at baseline	**Absolute change - HbA_{1c} (%)**		
	IDegLira	**IDeg**	**liraglutide**
<8.5%			
N	144	140	172
Mean (SD)	-1.75 (0.63)	-1.22 (0.63)	-1.41 (0.63)
≥8.5%			
N	131	131	101
Mean (SD)	-3.16 (0.89)	-2.41 (0.99)	-2.47 (0.95)

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, HbA_{1c}: Haemoglobin A_{1c}.
End of trial is 52 weeks. Missing data are imputed using last observation carried forward.

表 2.7.3.3-47　　ベースラインの HbA1c 別の投与後 52 週における HbA1c（%）の変化量 - 統計解析 - FAS（4183 試験）

	Estimate	95% CI	P-value
Treatment Contrast			
IDegLira - IDeg			
<8.5	-0.55	[-0.72 ; -0.39]	
>=8.5	-0.72	[-0.89 ; -0.55]	
Test for treatment by subgroup interaction			0.1705
IDegLira - Lira			
<8.5	-0.37	[-0.52 ; -0.21]	
>=8.5	-0.64	[-0.82 ; -0.46]	
Test for treatment by subgroup interaction			0.0251

CI: Confidence interval, HbA_{1c}: Haemoglobin A_{1c}, Lira: liraglutide.
The response and change from baseline in response after 52 weeks of treatment are analysed using an ANCOVA model with treatment, pre-trial OAD treatment, baseline HbA_{1c} group and interaction between treatment and baseline HbA1c group as fixed factors, and baseline response as covariate. Missing data are imputed using last observation carried forward.

4184 試験では、8.5%未満及び 8.5%以上のいずれの HbA1c のグループでも、HbA1c の低下は IDeg 群と比較して IDegLira 群で大きかった（表 2.7.3.3-48）。いずれの投与群でも、ベースラインの HbA1c が 8.5%未満のグループと比較して、8.5%以上のグループで HbA1c の低下が大きかった。IDeg と比較した IDegLira の治療効果について、ベースラインの HbA1c のグループ間で統計的に有意な違いは認められなかった（付録 2.7.3.6.1、表 2.7.3.6.1-4）。

表 2.7.3.3-48　　ベースラインの HbA1c 別の HbA1c（%）の変化量 - FAS（4184 試験）

HbA_{1c} at baseline	**Absolute change - HbA_{1c} (%)**	
	IDegLira	**IDeg**
<8.5%		
N	51	53
Mean (SD)	-1.46 (0.82)	-0.32 (0.94)
≥8.5%		
N	54	52
Mean (SD)	-2.41 (0.95)	-0.97 (0.92)

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, HbA_{1c}: Haemoglobin A_{1c}.
End of trial is 26 weeks. Missing data are imputed using last observation carried forward.

2.7.3.3.3.2.2　　疾病の要因 - 腎機能

ベースラインの腎機能（eGFR に基づく）別に治療効果を評価した。4183 試験及び 4184 試験の除外基準では、腎機能障害（CKD-EPI 式による eGFR が 60ml/min/1.73m^2 未満と定義）を有する被験者は除外対象とした。

4183 試験では、いずれの腎機能グループでも、HbA1c の低下は IDeg 群及びリラグルチド群と比較して IDegLira 群で大きかった（表 2.7.3.3-49）。対照薬と比較した IDegLira の治療効果について、腎機能グループ間で統計的に有意な違いは認められなかった（付録 2.7.3.6.1、表 2.7.3.6.1-23）。

表 2.7.3.3-49　　腎機能グループ別の HbA1c（%）の変化量 - FAS（4183 試験）

Renal function at baseline	**Absolute change - HbA_{1c} (%)**		
	IDegLira	**IDeg**	**liraglutide**
Normal function			
N	24	20	23
Mean (SD)	-2.42 (1.01)	-1.64 (1.55)	-1.85 (0.94)
Mild function			
N	251	251	250
Mean (SD)	-2.42 (1.04)	-1.81 (0.96)	-1.80 (0.92)

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, HbA_{1c}: Haemoglobin A_{1c}.
End of trial is 52 weeks. Missing data are imputed using last observation carried forward.
Renal function: [normal function: eGFR >= 90 mL/min/1.73 m2; mild impairment: eGFR >= 60 -< 90 mL/min/1.73 m2].

4184 試験では、いずれの腎機能グループでも、HbA1c の低下は IDeg 群と比較して IDegLira 群で大きかった（表 2.7.3.3-50）。IDeg と比較した IDegLira の治療効果について、腎機能グループ間で統計的に有意な違いは認められなかった（付録 2.7.3.6.1、表 2.7.3.6.1-24）。

表 2.7.3.3-50　　腎機能グループ別の HbA1c（%）の変化量 - FAS（4184 試験）

Renal function at baseline	**Absolute change - HbA_{1c} (%)**	
	IDegLira	**IDeg**
Normal function		
N	12	12
Mean (SD)	-1.91 (1.15)	-0.95 (1.02)
Mild function		
N	93	93
Mean (SD)	-1.95 (0.99)	-0.61 (0.97)

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, HbA_{1c}: Haemoglobin A_{1c}.
End of trial is 26 weeks. Missing data are imputed using last observation carried forward.
Renal function: [normal function: eGFR >= 90 mL/min/1.73 m2;
mild impairment: eGFR >= 60 -< 90 mL/min/1.73 m2].

2.7.3.3.3.2.3　　疾病の要因 - 肝機能

ベースライン時の血清中アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）を肝機能マーカーとして用いた。4183 試験及び 4184 試験の除外基準では、肝機能障害（ALT 又は AST が基準範囲上限の 2.5 倍以上と定義）を有する被験者は除外対象とした。

4183 試験では、いずれの肝機能グループでも、HbA1c の低下は IDeg 群及びリラグルチド群と比較して IDegLira 群で大きかった（表 2.7.3.3-51）。対照薬と比較した IDegLira の治療効果について、肝機能グループ間で統計的に有意な違いは認められなかった（付録 2.7.3.6.1、表 2.7.3.6.1-27）。

表 2.7.3.3-51　　肝機能グループ別の HbA1c（%）の変化量 - FAS（4183 試験）

Hepatic function at baseline	**Absolute change - HbA_{1c} (%)**		
	IDegLira	**IDeg**	**liraglutide**
Normal N Mean (SD)	 226 -2.39 (1.03)	 222 -1.83 (0.94)	 213 -1.81 (0.88)
Impairment N Mean (SD)	 49 -2.54 (1.08)	 49 -1.65 (1.30)	 60 -1.76 (1.07)

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, HbA_{1c}: Haemoglobin A_{1c}.
End of trial is 52 weeks. Missing data are imputed using last observation carried forward.
Hepatic function: [normal: baseline levels of both transaminases (ALT and AST) are equal to the upper limit of normal range or lower; impairment: Baseline levels of one or both transaminases (ALT and AST) are more than the upper limit of normal range].

4184 試験では、いずれの肝機能グループでも、HbA1c の低下は IDeg 群と比較して IDegLira 群で大きかった（表 2.7.3.3-51）。IDeg と比較した IDegLira の治療効果について、肝機能グループ間で統計的に有意な違いは認められなかった（付録 2.7.3.6.1、表 2.7.3.6.1-28）。

表 2.7.3.3-52　　肝機能グループ別の HbA1c（%）の変化量 - FAS（4184 試験）

Hepatic function at baseline	**Absolute change - HbA_{1c} (%)**	
	IDegLira	**IDeg**
Normal N Mean (SD)	 79 -1.89 (1.03)	 88 -0.61 (0.99)
Impairment N Mean (SD)	 26 -2.13 (0.92)	 17 -0.83 (0.95)

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, HbA_{1c}: Haemoglobin A_{1c}.
End of trial is 26 weeks. Missing data are imputed using last observation carried forward.
Hepatic function: [normal: baseline levels of both transaminases (ALT and AST) are equal to the upper limit of normal range or lower; impairment: Baseline levels of one or both transaminases (ALT and AST) are more than the upper limit of normal range].

2.7.3.3.3.3　前治療（糖尿病治療）の治療効果への影響

表 2.7.3.1-1 及び 2.7.3.1.2.8 に記載したように、4183 試験では経口糖尿病薬（メトホルミン、α-GI、TZD、SU、SGLT-2 阻害薬又はグリニド）による治療を実施していた被験者を組み入れた。試験期間中はすべての被験者が前治療の経口糖尿病薬の投与を継続した。

4183 試験では、いずれの前治療の経口糖尿病薬グループでも、HbA1c の低下は IDeg 群及びリラグルチド群と比較して IDegLira 群で大きかった（表 2.7.3.3-53）。対照薬と比較した IDegLira の治療効果について、前治療の経口糖尿病薬グループ間で統計的に有意な違いは認められなかった（付録 2.7.3.6.1、表 2.7.3.6.1-30）。

表 2.7.3.3-53　前治療の経口糖尿病薬グループ別の HbA1c（%）の変化量 - FAS（4183 試験）

Pre-trial OAD treatment	**Absolute change - HbA_{1c} (%)**		
	IDegLira	**IDeg**	**liraglutide**
Metformin N Mean (SD)	 47 -2.31 (1.10)	 46 -1.88 (0.91)	 47 -2.09 (0.98)
Alpha-glucosidase inhibitor (α-GI) N Mean (SD)	 41 -2.34 (1.01)	 40 -1.90 (1.12)	 41 -1.90 (1.09)
Thiazolidinedione (TZD) N Mean (SD)	 43 -2.83 (1.10)	 43 -1.83 (0.99)	 42 -1.84 (0.80)
Sulphonylurea (SU) N Mean (SD)	 43 -2.40 (0.99)	 42 -2.05 (0.91)	 42 -1.56 (0.93)
Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2i) N Mean (SD)	 61 -2.29 (0.93)	 61 -1.52 (0.98)	 61 -1.74 (0.89)
Glinide N Mean (SD)	 40 -2.42 (1.08)	 39 -1.71 (1.16)	 40 -1.67 (0.76)

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, HbA_{1c}: Haemoglobin A_{1c}.
End of trial is 52 weeks. Missing data are imputed using last observation carried forward.
OAD: Oral anti-diabetic drug.

4184 試験では、Basal インスリン又は混合／配合インスリンとメトホルミン±経口糖尿病薬による治療を実施していた被験者を組み入れた。インスリン製剤及びメトホルミン以外の経口糖尿病薬の投与は無作為割り付け時に中止した。

4184 試験では、いずれの前治療の糖尿病治療グループでも、HbA1c の低下は IDeg 群と比較して IDegLira 群で大きかった（表 2.7.3.3-54）。IDeg と比較した IDegLira の治療効果について、前治療の糖尿病治療グループ間で統計的に有意な違いは認められなかった（付録 2.7.3.6.1、表 2.7.3.6.1-32）。

表 2.7.3.3-54　　前治療の糖尿病治療グループ別の HbA1c（%）の変化量 - FAS（4184 試験）

Pre-trial antidiabetic treatment	**Absolute change - HbA_{1c} (%)**	
	IDegLira	**IDeg**
Metformin and basal insulin		
N	46	46
Mean (SD)	-2.33 (0.79)	-1.10 (0.84)
Metformin, basal insulin and one other OAD		
N	20	21
Mean (SD)	-1.80 (0.94)	-0.54 (0.98)
Metformin and pre-mix/combination insulin		
N	26	25
Mean (SD)	-1.72 (0.98)	-0.30 (0.90)
Metformin, pre-mix/combination insulin and one other OAD		
N	13	13
Mean (SD)	-1.31 (1.37)	0.10 (0.89)

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, HbA_{1c}: Haemoglobin A_{1c}.
End of trial is 26 weeks. Missing data are imputed using last observation carried forward.
OAD: Oral anti-diabetic drug.

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 主要試験における IDegLira の投与量及び投与量調節法の根拠

経口糖尿病薬による治療を実施中の被験者を対象とした 4183 試験では、IDegLira の開始用量は 10 用量ステップ（IDeg 10 単位とリラグルチド 0.36 mg に相当）を推奨用量とし、投与開始後は被験者ごとに用量を調節した。この IDegLira に含まれる IDeg の用量は、インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者で一般的に使用される Basal インスリンの開始用量（10 単位）である。これらの患者を対象とした IDeg の NN1250-3586 試験〔日本人被験者を含む Pan-Asian 試験（第 3 相の検証的試験）〕では、IDeg の開始用量は 10 単位を推奨用量とし、実際の IDeg の開始用量の平均値は約 10 単位（中央値：9 単位）であった。また、4183 試験開始前に完了していた 3697 試験（経口糖尿病薬による治療を実施中の被験者を対象とした IDegLira の海外第 3 相試験）においても、10 用量ステップを推奨開始用量とした。IDegLira 10 用量ステップに含まれるリラグルチドの用量（0.36 mg）は、日本におけるリラグルチドの承認開始用量（0.3 mg）とほぼ一致している。

Basal インスリン又は混合／配合インスリンによる治療を実施中の被験者を対象とした 4184 試験では、IDegLira の開始用量は、10 用量ステップを推奨用量とし、16 用量ステップ（IDeg 16 単位、リラグルチド 0.6 mg）まで選択可能とした。16 用量ステップまでの開始用量の選択においては、含まれるリラグルチドの用量が国内の承認開始用量を超えることとなるため、血糖コントロールの状態、それまで使用していたインスリンの投与量、低血糖及び胃腸障害のリスク等を考慮して治験責任医師が決定することとした。開始用量を 16 用量ステップまで増量可能とするオプションは、被験者の安全性の確保、特に前治療において Basal インスリン製剤を 50 単位まで使用していた被験者が、割り付けられた治療に切り替えた際に許容可能な血糖コントロールを維持できるようにするためであった。なお、日本人健康被験者を対象とした、プラセボ対照、二重盲検、リラグルチド単回投与の臨床薬理試験（NN2211-1326）では、6 例の被験者が 10 μg/kg のリラグルチド（投与量の平均：0.6 mg に相当）の投与を受けた。当該試験ではリラグルチドを 0.6 mg で開始した場合の忍容性は良好であり、有害事象及び胃腸障害は報告されなかった。

IDegLira の最高用量は、2 型糖尿病の治療薬としてのリラグルチドの海外の承認最高用量（1.8 mg）を超えないよう、50 用量ステップ（IDeg 50 単位、リラグルチド 1.8 mg）とした。なお、IDegLira の国内臨床開発プログラムと並行して、日本におけるリラグルチドの用量及び用法の変更（リラグルチドの最高用量を 1.8 mg とする）を目的とした臨床開発プログラムを実施し、日本においてリラグルチドの承認事項一部変更承認申請を行った。

4183 試験及び 4184 試験のいずれにおいても、IDegLira の適切な投与量調節（血糖自己測定による朝食前血糖値に基づいた調節）を確実にし、HbA1c の最適化のため、頻回来院により treat-to-target 法を適用した。

2.7.3.4.2　　開始用量及び投与量調節

本項は、以下の 2 つの項で構成される。

- Basal インスリン又は混合／配合インスリン製剤による治療を実施していない被験者（2.7.3.4.2.1）
- Basal インスリン又は混合／配合インスリン製剤による治療を実施中の被験者（2.7.3.4.2.2）。

2.7.3.4.2.1 では、4183 試験で得られた結果に基づき、インスリンによる治療を実施していない被験者における、推奨開始用量である 10 用量ステップの有効性及び安全性を総合的に評価する。これに加え、4183 試験において低用量（10 用量ステップ未満）で IDegLira の投与を開始した被験者のデータに基づき、低用量での開始についての検討を行う。さらに、国内第 3 相臨床試験では検討されていない GLP-1 受容体作動薬からの切り替え時の有効性及び安全性について、海外の臨床試験成績及び市販後の実臨床データ、ならびに国内の IDeg 及びリラグルチドの併用療法のデータ（国内の IDeg 及びリラグルチドの特定使用成績調査：NN2211-4175 及び NN1250-4061）を提示する。

2.7.3.4.2.2 では、4184 試験で得られた結果に基づき、インスリンによる治療を実施中の被験者において、10 用量ステップを推奨用量とし 16 用量ステップまで選択可能とする開始用量の有効性及び安全性を総合的に評価する。本項には、10 用量ステップより高い用量で IDegLira の投与を開始した被験者のデータに基づく検討を含める。

2.7.3.4.2.1　　Basal インスリン又は混合／配合インスリンによる治療を実施していない被験者

2.7.3.4.2.1.1　　開始用量－4183 試験

インスリンによる治療を実施していない 2 型糖尿病患者を対象とした 4183 試験では、IDegLira 及び IDeg の推奨開始用量は 10 用量ステップ／10 単位であり、治験責任医師は、この推奨用量及び個々の被験者の状態に基づき開始用量を決定した。

本試験におけるインスリン投与量の全般的な結果については、2.7.3.3.2.1.4 を参照のこと。

4183 試験では、開始用量の分布は IDegLira と IDeg で同様であった（表 2.7.3.4-1）。IDegLira 群及び IDeg 群のいずれにおいても、ほとんどの被験者が推奨用量の 10 用量ステップ／単位より開始しており（それぞれ 80.7%及び 75.6%）、10 用量ステップ／単位より低い用量から投与を開始した被験者は、それぞれ 17.8%及び 22.1%であった。

本試験では、低用量（10 用量ステップ／単位より低い用量）から開始した理由について、系統的に収集しなかったが、治験責任医師から提供されたコメントが数件あり、低用量を選択した理由として空腹時血糖値が低かったことが挙げられていた。

日本で市販されているすべての Basal インスリンアナログについて、添付文書の「用法・用量」では開始用量は 4～20 単位とされており、インスリン治療歴のない糖尿病患者においては、低い投与量から開始することがある点が考慮されている。このことから、Basal インスリンを含有する IDegLira でも、

これに準じ、インスリン治療を実施していない患者の個々の状態を考慮し治験責任医師が低用量から開始することを選択したと考えられる。なお、10 用量ステップより低い用量から投与を開始した被験者の多くは、6～8 用量ステップを選択していた（49 例中 42 例、10 用量ステップより低い用量で開始した被験者の 85.7%）。

表 2.7.3.4-1　　IDegLira（用量ステップ）及び IDeg（単位）の開始用量 - SAS（4183 試験）

	IDegLira N (%)	IDeg N (%)
Safety analysis set	275	271
First dose (dose steps or units)		
N	275	271
3	2 (0.7)	1 (0.4)
4	3 (1.1)	7 (2.6)
5	2 (0.7)	1 (0.4)
6	31 (11.3)	38 (14.0)
7	1 (0.4)	1 (0.4)
8	10 (3.6)	12 (4.4)
9	0 (0.0)	0 (0.0)
10	222 (80.7)	205 (75.6)
>10	4 (1.5)	6 (2.2)

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects.

2.7.3.4.2.1.2　　投与開始時の血糖コントロールー4183 試験

推奨開始用量を 10 用量ステップとした 4183 試験では、IDegLira 投与開始後、最初の 4 週間で血糖コントロール（血糖自己測定の朝食前血糖値の平均に基づく）の大きな改善がみられた（2.7.3.3.2.1.6、図 2.7.3.3-4 参照）。また、効果不十分により試験を中止した被験者は、IDeg 群及びリラグルチド群で各 1 例認められたが、IDegLira 群では報告されなかった（2.7.3.3.1.1、表 2.7.3.3-1 参照）。IDegLira 群において、投与開始日に高血糖に関連する有害事象（「尿中ケトン体陽性」）が 1 件報告されたが、これは、IDegLira 投与開始前に発現した事象であった〔4183 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）、Table 16.2.7.1 参照〕。IDeg 群及びリラグルチド群で高血糖に関連する有害事象は報告されなかった。

2.7.3.4.2.1.3　　投与開始時の胃腸障害の有害事象及び低血糖ー4183 試験

IDegLira 群では、胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合は、投与開始後 2 週間はやや高い傾向がみられた（ただし、報告は被験者の 5%以下）。リラグルチド群では同様の傾向がより顕著にみられていた（図 2.7.3.4-1 及び付録 2.7.3.6.1、表 2.7.3.6.1-53）。残りの投与期間では、IDegLira 群及びリラグルチド群のいずれにおいても、胃腸障害の有害事象の発現は散発的であった。IDeg 群では、胃腸障害の有害事象の発現頻度は投与期間を通して低かった。

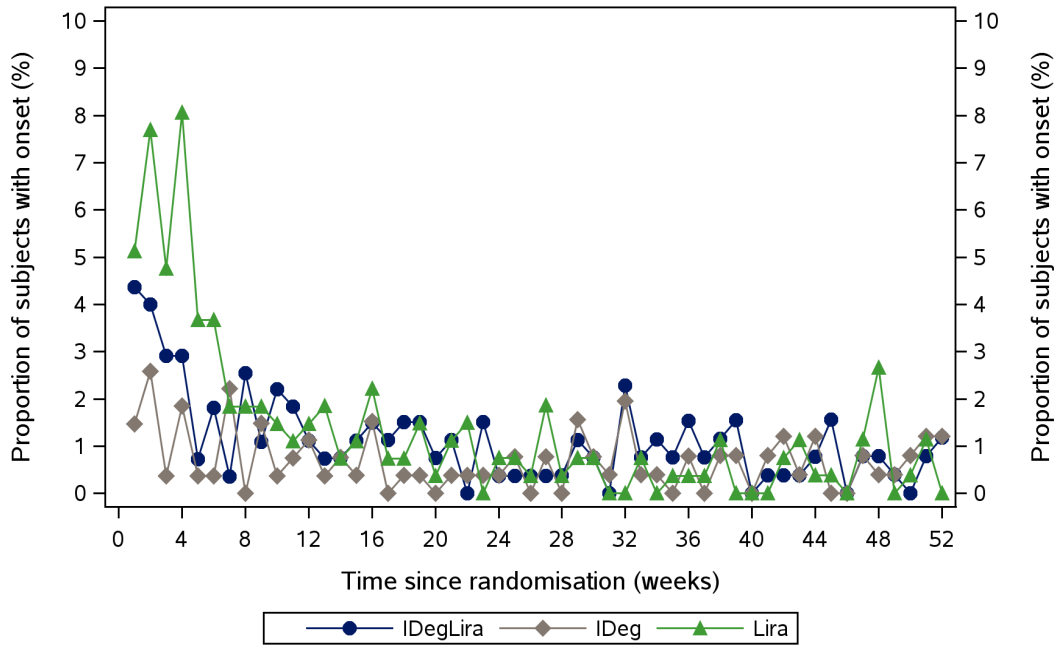


図 2.7.3.4-1　　胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合 - SAS（4183 試験）

IDegLira 群では、重大な又は血糖値確定低血糖の発現は、投与開始後 2 週以降の各投与期間〔4～22 例（1.6～8.1%）4～32 件〕と比較して、投与開始後最初の 2 週（0 週～2 週未満）〔5 例（1.8%）7 件〕で多くなる傾向はみられなかった。また、投与開始後最初の 2 週（0 週～2 週未満）の期間では、重大な又は血糖値確定低血糖の発現は IDegLira 群と IDeg 群〔6 例（2.2%）6 件〕で同様であった〔4183 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）、Table 14.3.1.220〕。残りの投与期間では、重大な又は血糖値確定低血糖を発現した被験者の割合は、IDeg 群と比較して IDegLira 群で少ない傾向がみられた。リラグルチド群では、いずれの期間においても、これらの低血糖の報告は少なかった（0～2 件）〔4183 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）、Table 14.3.1.220〕。

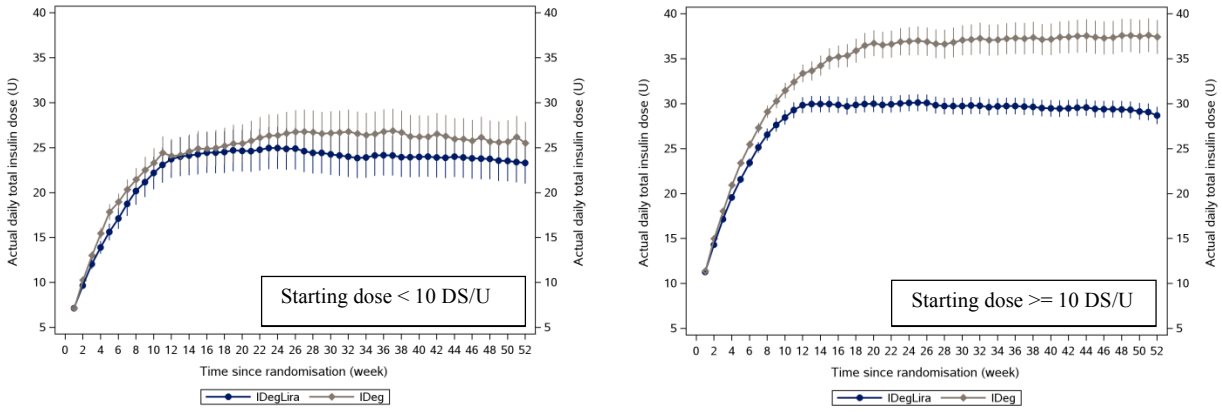
投与開始後最初の 2 週（0 週～2 週未満）において、重大な又は血糖値確定夜間低血糖は IDegLira 群及び IDeg 群で各 1 件報告された。投与開始後 2 週以降の各投与期間では、重大な又は血糖値確定夜間低血糖の発現は、IDeg 群と比較して IDegLira 群で少ない、又は両群で同様であった〔IDegLira 群：0～6 例（0～2.2%）0～7 件、IDeg 群：0～9 例（0～3.4%）0～10 件〕。リラグルチド群では、投与期間中に重大な又は血糖値確定夜間低血糖は報告されなかった〔4183 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）、Table 14.3.1.221〕。

2.7.3.4.2.1.4　　10 用量ステップ未満の開始用量について－4183 試験

4183 試験では、IDegLira の投与を低用量（10 用量ステップ未満）で開始した被験者が 17.8%認められた（表 2.7.3.4-1）。IDegLira の低用量での開始について、開始用量別（10 用量ステップ／単位未満、

10 用量ステップ／単位以上）のサブグループの結果（投与量の経時推移及び血糖コントロール）を比較することで検討した。

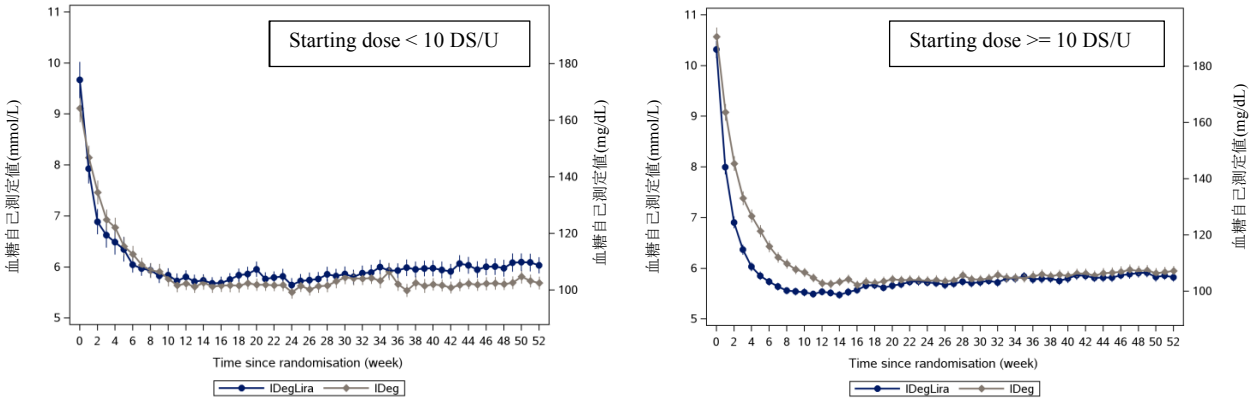
IDegLira 群及び IDeg 群の開始用量別（10 用量ステップ／単位未満、10 用量ステップ／単位以上）の 1 日総インスリン投与量を図 2.7.3.4-2 に示す。IDegLira の投与量は事前に規定したアルゴリズムに従って調節され、開始用量（10 用量ステップ未満、10 用量ステップ以上）にかかわらず、インスリン投与量は投与開始後最初の 12 週までに緩徐に増加し、残りの投与期間は概ね安定していた。IDegLira の開始用量が 10 用量ステップ未満であった被験者では、投与終了時のインスリン投与量の平均は 25 単位に近かった。このサブグループにおける被験者ごとのインスリン投与量の推移図（付録 2.7.3.6.1、図 2.7.3.6.1-62）に基づくと、これらの被験者の多くは、投与期間の大部分でインスリン投与量が 10 単位以上であった。IDegLira の開始用量が 10 用量ステップ以上であった被験者では、投与終了時のインスリン投与量の平均は 30 単位に近かった。



Full analysis set. Error bars: +/- standard error of the mean. Missing values at all time points imputed by last observation carried forward. Legend: Mean (symbol) and mean +/- standard error to the mean (error bars).

図 2.7.3.4-2　　開始用量別の 1 日総インスリン投与量（単位） - SAS（4183 試験）

IDegLira 群及び IDeg 群のいずれでも、開始用量（10 用量ステップ／単位未満、10 用量ステップ／単位以上）にかかわらず、投与開始後 4～6 週に血糖コントロール（血糖自己測定の朝食前の空腹時血糖値の平均に基づく）が大きく改善した。また、いずれのサブグループでも、投与期間を通して朝食前の空腹時血糖値の低下が維持された（図 2.7.3.4-3）。



Full analysis set. Error bars: +/- standard error of the mean. Missing values at all time points imputed by last observation carried forward. Legend: Mean (symbol) and mean +/- standard error to the mean (error bars).

図 2.7.3.4-3　　開始用量別の投与量調節のための朝食前空腹時血糖値（血糖自己測定） - 経時推移（平均） - FAS（4183 試験）

IDegLira の開始用量にかかわらず、IDegLira の投与による血糖コントロールの改善が認められた（表 2.7.3.4-2）。IDegLira 群では、投与後 52 週の HbA1c は、開始用量別（10 用量ステップ未満、10 用量ステップ以上）のサブグループ間で同程度であった。IDeg 群においても同様の傾向がみられており、IDegLira 群と IDeg 群の差は開始用量別のサブグループ間で同様であった。

表 2.7.3.4-2　　開始用量別（10 用量ステップ／単位未満、10 用量ステップ／単位以上）の HbA1c（%） - FAS（4183 試験）

	IDegLira			IDeg		
	Baseline	End of trial	Absolute Change	Baseline	End of trial	Absolute Change
HbA1c (%)						
<10						
N	49	49	49	60	60	60
Mean (SD)	8.14 (1.03)	6.12 (0.68)	-2.02 (0.99)	8.15 (0.96)	6.79 (0.83)	-1.37 (0.97)
>=10						
N	226	226	226	211	211	211
Mean (SD)	8.60 (1.13)	6.09 (0.73)	-2.51 (1.03)	8.63 (1.05)	6.72 (0.78)	-1.92 (1.00)

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, HbA1c: Haemoglobin A1c.
End of trial is 52 weeks, Missing data are imputed using last observation carried forward.

IDegLira は患者の必要量に応じて投与量を調節する。このため、インスリン治療を実施していない 2 型糖尿病患者において、IDegLira の投与を 10 用量ステップ未満で開始しても、投与開始後初期に朝食前血糖値の改善がみられ、開始用量にかかわらず同程度の良好な血糖コントロールが得られた。この結果に基づき、低用量で IDegLira を開始することに対する懸念は認められなかった。

2.7.3.4.2.1.5　GLP-1 受容体作動薬による治療を実施中の被験者－海外臨床試験及び実臨床データ

GLP-1 受容体作動薬による治療で十分な血糖コントロールが得られない患者では、IDegLira により少ない注射回数で治療の強化が可能となる。これは、GLP-1 受容体作動薬にインスリンを追加し併用する治療の強化と比較して、患者にとって重要なベネフットとなる。

GLP-1 受容体作動薬による治療を実施中の日本人患者を対象とした IDegLira の有効性及び安全性を検討した臨床試験はない。しかしながら、GLP-1 受容体作動薬と経口糖尿病薬との併用療法で十分な血糖コントロールが得られていない外国人 2 型糖尿病患者を対象とした第 3 相試験（3851 試験、2.7.3.3.2.3 参照）の結果から、GLP-1 受容体作動薬から IDegLira への治療への切り替えは、日本人患者においても有効かつ安全性に問題はないと考えられる。

3851 試験

3851 試験では、インスリン治療歴のない GLP-1 受容体作動薬（リラグルチド又はエキセナチド）と経口糖尿病薬による併用療法を実施中の 2 型糖尿病患者において、IDegLira の投与〔開始用量は 16 用量ステップ（リラグルチド 0.6 mg を含有：海外で承認されている開始用量とほぼ同等）を推奨〕又は実施中の GLP-1 受容体作動薬の継続のいずれかの治療を行った。

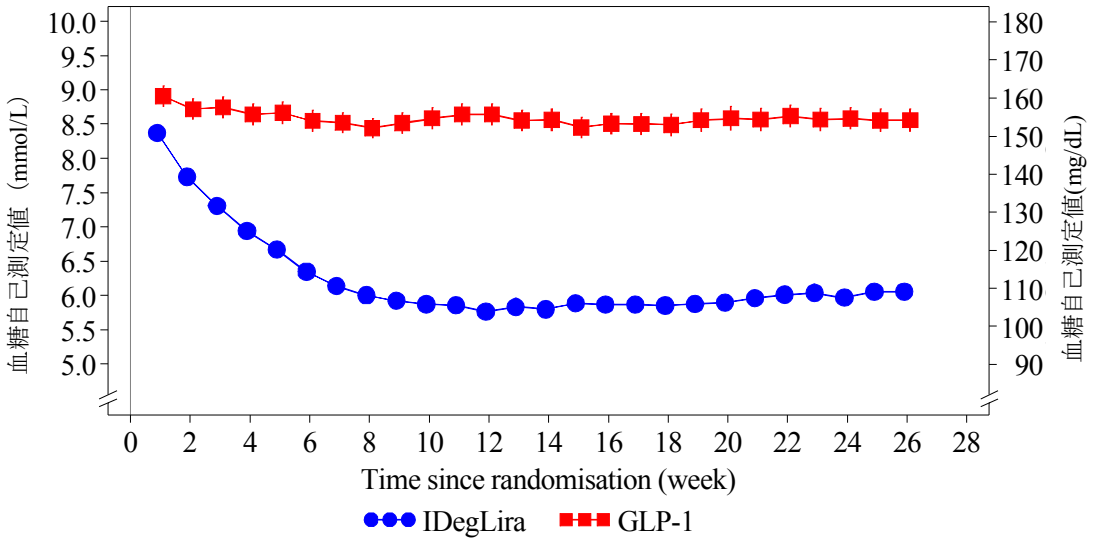
IDegLira の開始用量の分布を表 2.7.3.4-3 に示す。IDegLira 群の大部分の被験者は推奨開始用量の 16 用量ステップで投与を開始した。

表 2.7.3.4-3　　IDegLira（用量ステップ）の開始用量 - SAS（3851 試験）

	IdegLira N　(%)
Safety analysis set	291
First dose (dose steps)	
N	291
1	1(0.3)
2	2(0.7)
3	1(0.3)
10	4(1.4)
16	280(96.2)
18	2(0.7)
20	1(0.3)

Data is based on trial NN9068-3851.
N: Number of subjects, %: Percentage of subjects

維持用量での GLP-1 受容体作動薬の治療から IDegLira への切り替えにより、全般的な血糖コントロールの悪化はみられず、投与開始後最初の 4 週に朝食前空腹時血糖値（血糖自己測定に基づく）の改善が認められた（図 2.7.3.4-4）。3851 試験の IDegLira 群では効果不十分又は持続的な高血糖状態を理由に試験を中止した被験者が 2 例報告されたが、これらの被験者が試験を中止したのは投与開始から 4 週以降であった。上述の結果は、維持用量の GLP-1 受容体作動薬から IDegLira への切り替えが有効かつ安全性に問題がないことを支持するものであった。



FAS; LOCF imputed data
Endpoint is calculated as the mean of the available values used for titration
Error bars: +/- standard error (mean)
FAS: Full analysis set, LOCF: Last observation carried forward

図 2.7.3.4-4　　投与量調節のための朝食前空腹時血糖値（血糖自己測定）の経時推移 - FAS（3851 試験）

3851 試験の結果の詳細は、2.7.3.3.2.3 及び Module 2.7.6.9 を参照のこと。

実臨床データ

現在、IDegLira は 2 型糖尿病の治療薬として（GLP-1 受容体作動薬からの切り替えを含む）、欧州及び米国を含む多くの国で承認され、販売されている。IDegLira の使用実態は、成人 2 型糖尿病患者を対象とした欧州の診療録レビューによる調査研究〔European Xultophy Treatment Retrospective Audit（EXTRA）study〕で評価されている。EXTRA には、前治療として GLP-1 受容体作動薬±経口糖尿病薬を使用していた患者 60 例が含まれた。このうち 16 例（26.7%）が 10 用量ステップ以下の用量で IDegLira の投与を開始していた。EXTRA のデータから、様々な治療（GLP-1 受容体作動薬による治療を含む）を実施中の患者において、IDegLira は有効かつ安全性に問題がないことが示されている（詳細は Module 2.5.1.3.2 及び Module 5.3.5.4、4264 試験の治験総括報告書を参照のこと）。

また、国内の実臨床データでは、GLP 1 受容体作動薬による治療を実施中の患者が IDeg とリラグルチドの併用療法に移行している使用実態が認められている。IDeg 及びリラグルチドの国内特定使用成績調査（NN2211-4175 及び NN1250-4061）のデータでは、該当する患者は少ないものの、IDeg とリラグルチドの併用開始前にリラグルチド以外の GLP-1 受容体作動薬を維持用量で使用していた患者が認められた。これらの患者では、IDeg とリラグルチドの併用開始時に、承認開始用量（0.3 mg）を使うケースと、これより高い用量でリラグルチドを開始するケースの両方が認められた。これらのデータは、日本人患者において、GLP-1 受容体作動薬から IDegLira による治療への移行が想定されること、ならびに IDegLira の開始時用量（IDegLira に含まれるリラグルチドの用量）を患者の状態により個別

に調節することの適切性を支持するものであった（詳細については Module 5.3.5.4、Use of the free combination of basal insulin and GLP-1 RA in Japanese patients を参照のこと）。

2.7.3.4.2.2　Basal インスリン又は混合／配合インスリンによる治療を実施中の被験者

2.7.3.4.2.2.1　開始用量－4184 試験

Basal インスリン又は混合／配合インスリンによる治療を実施中の被験者を対象とした 4184 試験では、IDegLira の開始用量は、10 用量ステップを推奨用量とし、16 用量ステップ（IDeg 16 単位、リラグルチド 0.6 mg）まで選択可能とした。

本試験におけるインスリン投与量の全般的な結果については、2.7.3.3.2.2.3 を参照のこと。

スクリーニング時の 1 日インスリン投与量に対する治験薬投与開始時の 1 日インスリン投与量の分布を図 2.7.3.4-5 に示す。被験者の大部分において、IDegLira 及び IDeg の開始用量は 10 又は 16 用量ステップ／単位であった。4184 試験では、IDegLira 及び IDeg の開始用量が 10 用量ステップ／単位未満であった被験者はいなかった。スクリーニング時の 1 日インスリン投与量が比較的高い（35 単位以上）被験者は、IDegLira 又は IDeg を 16 用量ステップ／単位で開始する傾向がみられた。スクリーニング時の 1 日インスリン投与量が比較的低い被験者では明らかな傾向は認められなかった（10～16 用量ステップ／単位で投与を開始）。

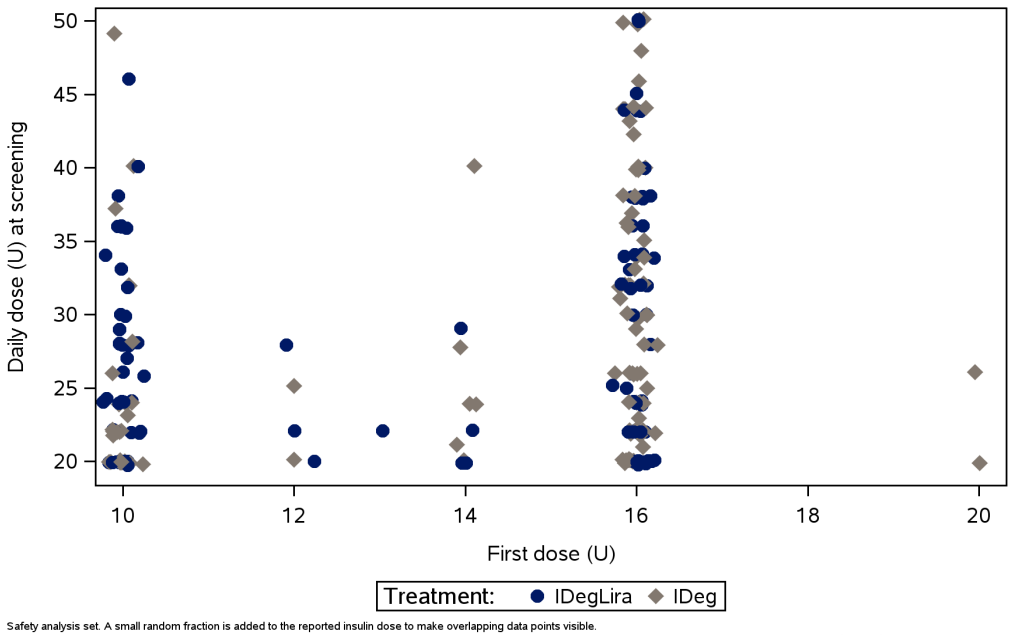
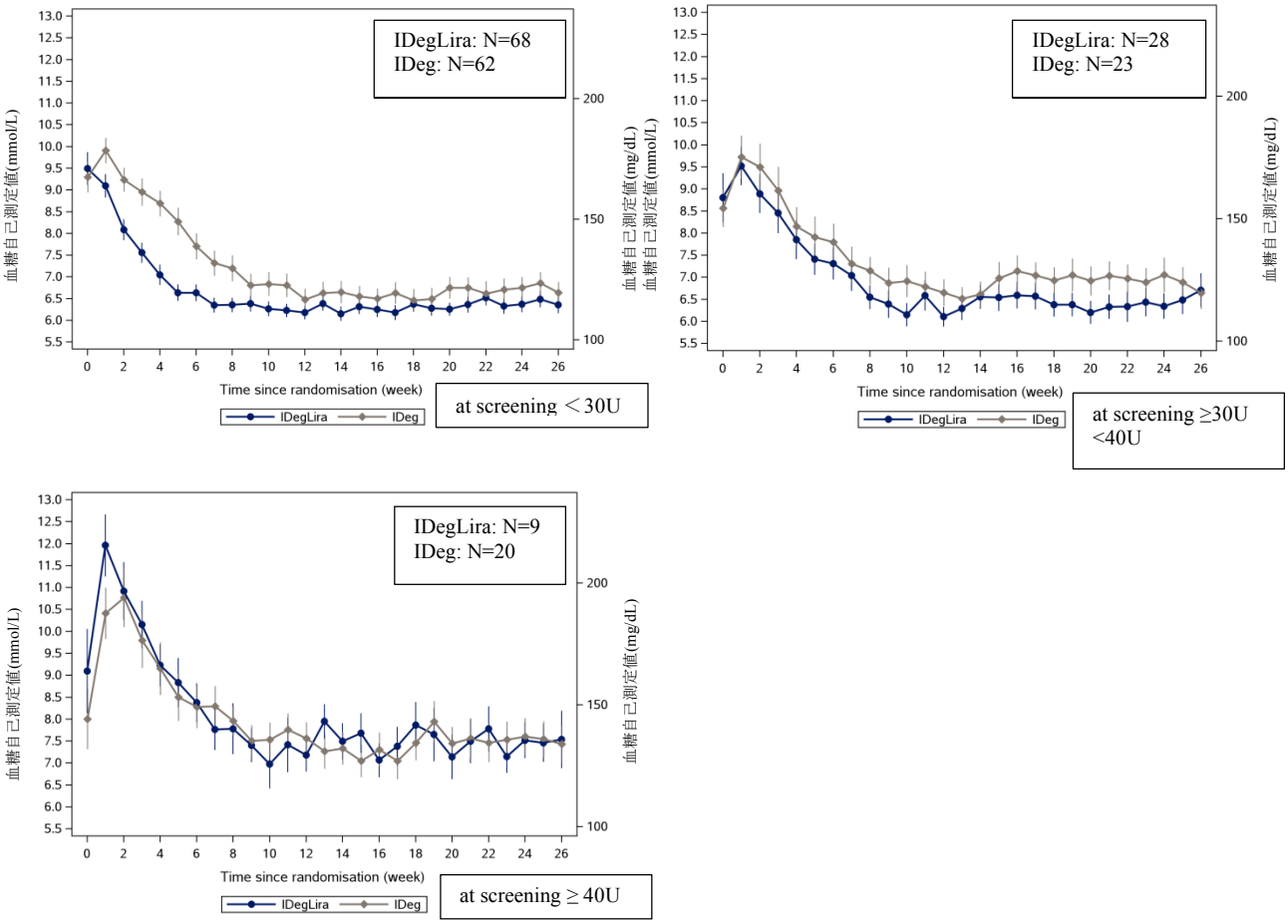


図 2.7.3.4-5　スクリーニング時及び治験薬投与開始時の 1 日インスリン投与量の散布図 - SAS（4184 試験）

2.7.3.4.2.2.2　投与開始時の血糖コントロール－4184 試験

概して、20～50 単位のインスリンから 10～16 用量ステップの IDegLira の治療に切り替えた被験者で血糖コントロールの悪化はみられなかった。IDegLira への切り替え後に規定のアルゴリズムに従って投与量を調節した結果、朝食前空腹時血糖値（血糖自己測定に基づく）の平均の推移から（2.7.3.3.2.2.5、図 2.7.3.3-10）、投与開始後最初の 4 週までに血糖コントロールの悪化は示されなかった。

前治療のインスリン投与量別（スクリーニング時のインスリン投与量：「30 単位未満」、「30 単位以上 40 単位未満」、「40 単位以上」）の朝食前空腹時血糖値（血糖自己測定に基づく）を図 2.7.3.4-6 に示す。前治療のインスリン投与量「30 単位未満」の被験者では、投与開始後最初の 4 週間に朝食前空腹時血糖値の上昇はみられなかった。前治療のインスリン投与量「30 単位以上 40 単位未満」及び「40 単位以上」の被験者では、投与後 1 週に一時的な朝食前空腹時血糖値の上昇がみられており、この傾向は「40 単位以上」の被験者でより顕著であった。これらの被験者で血糖値の一時的な上昇はみられたものの、本試験で高血糖に関連する有害事象の報告はなく、IDegLira 群において試験を中止した（効果不十分による中止を含む）被験者はいなかった（2.7.3.3.1.1、表 2.7.3.3-2）。



Full analysis set. Error bars: +/- standard error (mean). Missing values at all time points imputed by last observation carried forward.

図 2.7.3.4-6　　スクリーニング時の 1 日インスリン投与量別の投与量調節のための朝食前空腹時血糖値（血糖自己測定） - 経時推移 - FAS（4184 試験）

2.7.3.4.2.2.3　　投与開始時の胃腸障害の有害事象及び低血糖－4184 試験

IDegLira 群では、胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合は、投与開始後最初の 2 週間はやや高い（被験者の 6.7～9.5%で報告）傾向がみられた（図 2.7.3.4-7、付録 2.7.3.6.1、表 2.7.3.6.1-54 及び図 2.7.3.6.1-39）。投与開始後 2 週以降の投与期間は、胃腸障害の有害事象の発現は散発的で特定の傾向は認められなかった。IDeg 群でも同様の傾向がみられた。

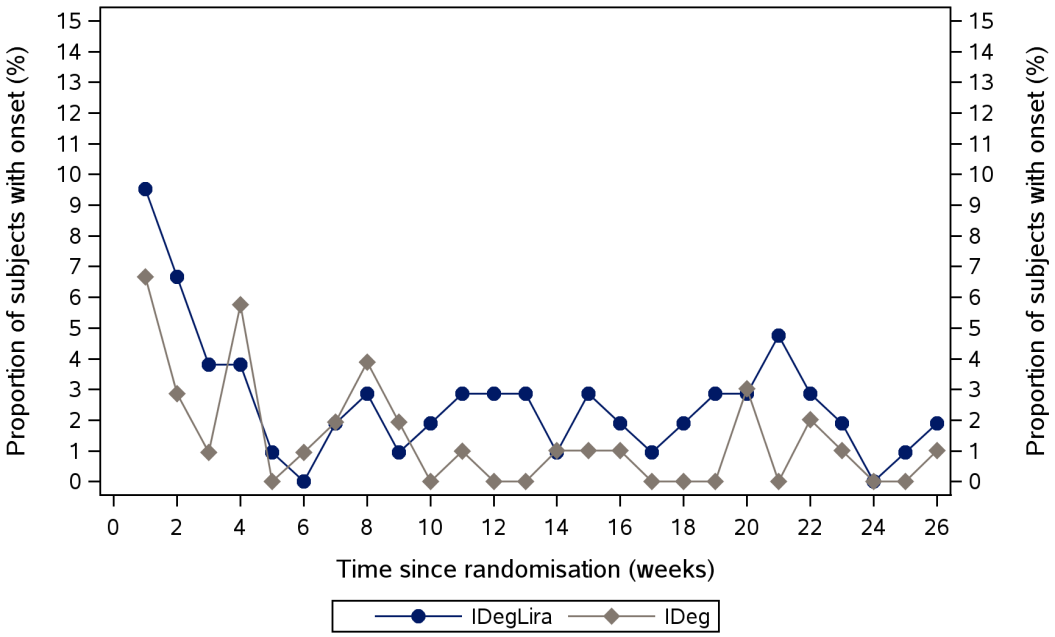


図 2.7.3.4-7　　胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合 - SAS（4184 試験）

投与開始後最初の 2 週まで（0 週～2 週未満）及び投与開始後 2～4 週まで（2 週～4 週未満）の期間では、IDegLira 群及び IDeg 群で重大な又は血糖値確定低血糖の発現は少なかった（1～2 件）〔4184 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）、Table 14.3.1.52〕。投与開始後最初の 4 週までに、IDegLira 群及び IDeg 群で重大な又は血糖値確定夜間低血糖は報告されなかった〔4184 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）、Table 14.3.1.53〕。いずれの投与群でも、投与開始後最初の 4 週までの期間に、残りの投与期間と比較して、重大な又は血糖値確定低血糖（すべて及び夜間）の発現リスクが増加する傾向は示されなかった。

2.7.3.4.2.2.4　　10 用量ステップを超える開始用量について－4184 試験

4184 試験では、治験責任医師は IDegLira の開始用量を 16 用量ステップ（リラグルチドの国内承認開始用量を超えるリラグルチドを含有）までの用量から選択することが可能であった。10 用量ステップを超える開始用量における有効性及び安全性について、開始用量別（10 用量ステップ／単位以下、10 用量ステップ／単位超）のデータを比較することにより検討する。

4184 試験では、10 用量ステップ／単位より高い用量で開始した被験者が各群約 60～70%認められた（表 2.7.3.4-4）。

4184 試験では、治験責任医師が IDegLira 及び IDeg の開始用量として 10 用量ステップ／単位より高い用量を選択した場合、その理由を記録することとなっていた。10 用量ステップ／単位より高い用量

を選択した理由の一覧は、4184 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）、Appendix 16.2.5, Table 16.2.5.2 を参照のこと。

本試験では、Basal インスリン又は混合／配合インスリン（20～50 単位）による治療を実施中の被験者が組み入れられたため、すべての被験者がインスリン投与量を 10～16 単位に減量して治験薬の投与を開始した。治験責任医師は主に前治療のインスリン投与量を考慮し、10 用量ステップ／単位より高い用量を選択していたが、投与開始時の HbA1c 及び空腹時血糖値等の血糖コントロールを考慮したケースも多かった。

表 2.7.3.4-4　　投与開始時のインスリン投与量 - SAS（4184 試験）

	Ideglira N (%)	IDeg N (%)	Total N (%)
First insulin dose			
Number of subjects	105	105	210
10 U	43 (41.0)	28 (26.7)	71 (33.8)
> 10 U	62 (59.0)	77 (73.3)	139 (66.2)

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, U: Units

投与開始時の開始用量別（10 用量ステップ／単位以下、10 用量ステップ／単位超）の HbA1c（%）を表 2.7.3.4-5 に示す。

投与後 26 週における HbA1c の変化量における IDegLira 群と IDeg 群の差は、開始用量が 10 用量ステップ／単位以下の被験者と比較して、10 用量ステップ／単位超の被験者で大きかった。これは、IDegLira 群では、開始用量が 10 用量ステップ超の被験者でベースラインの HbA1c が高かったのに対し、IDeg 群では、ベースラインの HbA1c は開始用量別のサブグループ間で同様であったことが一因と考えられた。IDegLira 群において、投与後 26 週の HbA1c は開始用量別（10 用量ステップ／単位以下、10 用量ステップ／単位超）のサブグループ間で同様であった（表 2.7.3.4-5）。

表 2.7.3.4-5　　開始用量別（10 用量ステップ／単位以下、10 用量ステップ／単位超）の HbA1c（%）- FAS（4184 試験）

	IDegLira			IDeg		
	Baseline	End of trial	Absolute Change	Baseline	End of trial	Absolute Change
HbA1c (%)						
<=10						
N	43	43	43	28	28	28
Mean (SD)	8.30 (0.77)	6.67 (0.84)	-1.63 (0.93)	8.63 (0.84)	8.01 (1.21)	-0.62 (1.12)
>10						
N	62	62	62	77	77	77
Mean (SD)	8.82 (0.90)	6.65 (0.79)	-2.17 (1.01)	8.53 (0.78)	7.88 (0.99)	-0.65 (0.93)

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, HbA1c: Haemoglobin A1c.
End of trial is 26 weeks, Missing data are imputed using last observation carried forward.

IDegLira の開始用量が 10 用量ステップ超の被験者では、胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合は、投与開始後 3 週以降と比較して（被験者の 0～6.5%）、投与開始後最初の 2 週間はやや高かった（被験者の 9.7～11.3%）〔図 2.7.3.4-8 及び付録 2.7.3.6.1、表 2.7.3.6.1-56〕。胃腸障害の有害事象の発現状況は、開始用量別（10 用量ステップ／単位以下、10 用量ステップ／単位超）のサブグループ間で同様であった〔図 2.7.3.4-8 及び付録 2.7.3.6.1、表 2.7.3.6.1-55〕。

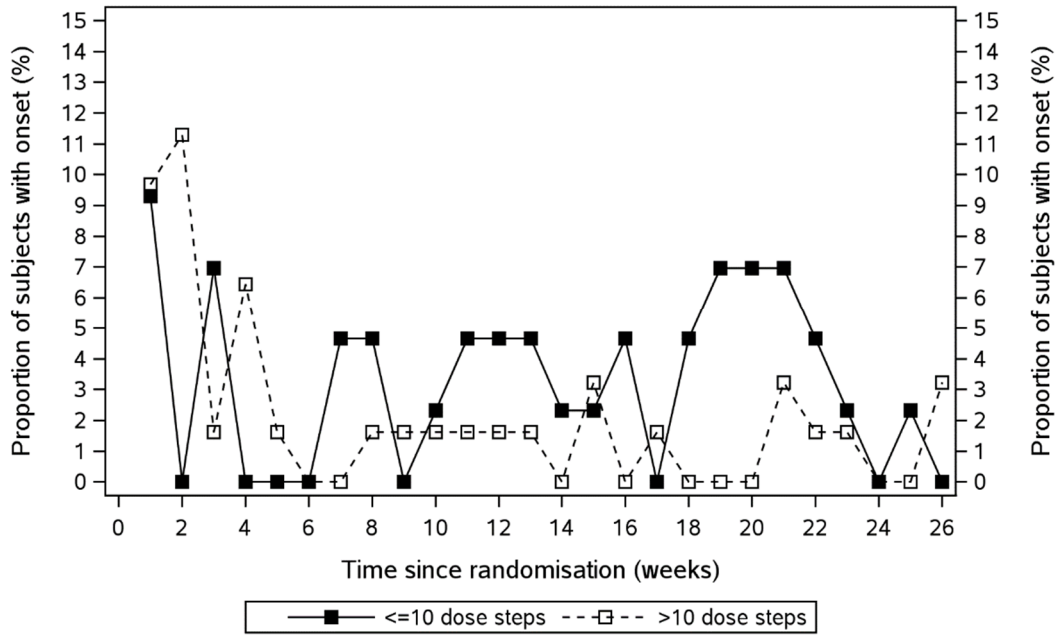


図 2.7.3.4-8　IDegLira の開始用量別の胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合 - SAS（4184 試験）

IDegLira の開始用量別（10 用量ステップ／単位以下、10 用量ステップ／単位超）の重大な又は血糖値確定低血糖の被験者あたりの発現件数を図 2.7.2.4-9 に示す。

投与開始時及びその後の投与期間を通して、重大な又は血糖値確定低血糖の被験者あたりの発現件数について、開始用量別（10 用量ステップ／単位以下、10 用量ステップ／単位超）のサブグループ間に明らかな違いは認められなかった。

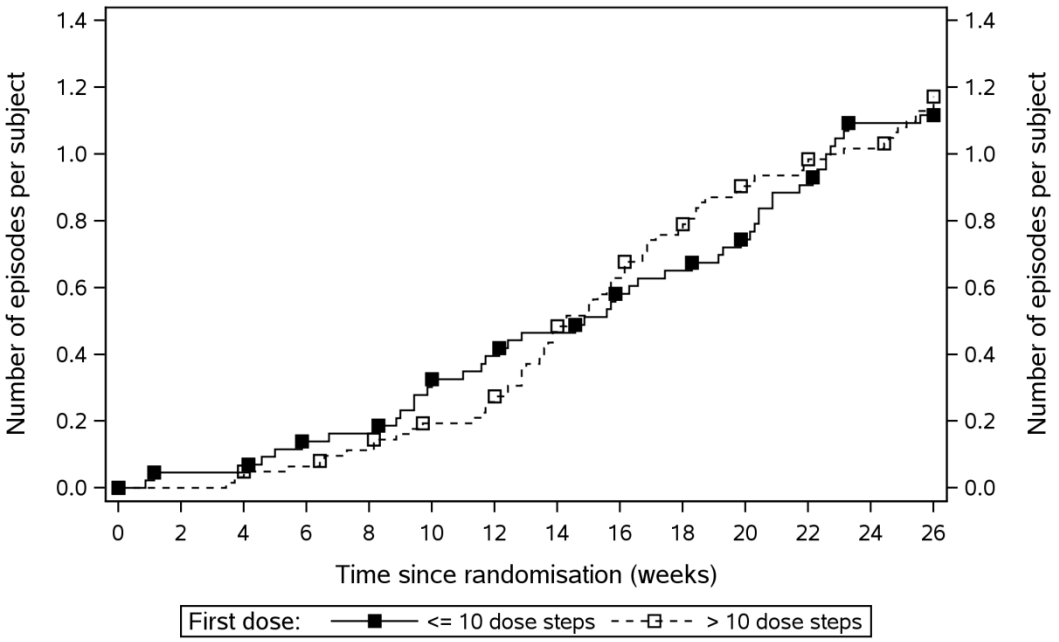


図 2.7.2.4-9　　開始用量別の重大な又は血糖値確定低血糖の被験者あたりの発現件数 - 平均累積関数 - SAS（4184 試験）

以上の結果から、開始用量に関わらず良好な血糖コントロールが得られ、また、低血糖及び胃腸障害の有害事象の発現状況に基づき、10 用量ステップを超える用量で IDegLira の投与を開始しても安全性に問題がないことが示された。

2.7.3.4.3　　投与終了時の投与量

本項は、「2.7.3.4.3.1 投与終了時の IDegLira の投与量の分布」及び「2.7.3.4.3.2 投与終了時の投与量別の血糖コントロール及び安全性」で構成される。さらに、4183 試験において投与終了時の IDegLira の投与量が 10 用量ステップ未満であった被験者のデータに基づき、IDegLira の低用量による治療効果について探索的に検討する（2.7.3.4.3.3）。

いずれの試験でも、IDegLira の最高用量は 50 用量ステップ（IDeg 50 単位、リラグルチド 1.8 mg に相当）とした。4183 試験では、糖尿病患者における実臨床のインスリン治療を反映し、IDeg の最高用量は設定しなかった。一方、4184 試験は、IDegLira の効果に対するリラグルチドの寄与を検討する試験デザインであることから、IDeg 群の最高用量を 50 単位（IDegLira に含まれる IDeg の最高用量と同等）とした。

いずれの試験でも、IDegLira の投与量は、最適な HbA1c 値が達成されるよう、朝食前空腹時血糖値（血糖自己測定による）に基づき各被験者の必要量に応じて調節された。

2.7.3.4.3.1　投与終了時の IDegLira の投与量の分布

4183 試験及び 4184 試験の投与後 52 週及び 26 週における投与量の分布を表 2.7.3.4-6 に示す。

4183 試験では、投与後 52 週における IDegLira の投与量は、最大用量の 50 用量ステップまで広く分布していた。60%以上の被験者において、1 日投与量は 20～50 用量ステップ（IDeg 20～50 単位、リラグルチド 0.7～1.8 mg に相当）であった。投与終了時（52 週）における IDegLira の 1 日投与量は 27.7 用量ステップであった（2.7.3.3.2.1.4）。投与終了時の IDegLira の投与量が 50 用量ステップの被験者は 17.1%であった。

4184 試験では、投与後 26 週における IDegLira の投与量は、最大用量の 50 用量ステップまで広く分布していた。90%以上の被験者において、1 日投与量は 20～50 用量ステップであった。投与終了時（26 週）における IDegLira の 1 日投与量は 37.6 用量ステップであった（2.7.3.3.2.2.3）。投与終了時の IDegLira の投与量が 50 用量ステップの被験者は 32.4%であった。

表 2.7.3.4-6　投与後 52 週又は 26 週における IDegLira 及び IDeg の投与量（用量ステップ／単位）の分布 - SAS（4183 試験及び 4184 試験）

	IDegLira N (%)	IDeg N (%)
4183		
Safety analysis set	275	271
Week 52 (LOCF)		
N	275	271
<16	72 (26.2)	53 (19.6)
16 - <20	31 (11.3)	25 (9.2)
20 - <30	51 (18.5)	68 (25.1)
30 - <40	47 (17.1)	44 (16.2)
40 - <50	27 (9.8)	24 (8.9)
=50	47 (17.1)	7 (2.6)
>50	0	50 (18.5)
4184		
Safety analysis set	105	105
Week 26 (LOCF)		
N	105	105
<16	4 (3.8)	6 (5.7)
16 - <20	4 (3.8)	1 (1.0)
20 - <30	18 (17.1)	11 (10.5)
30 - <40	26 (24.8)	19 (18.1)
40 - <50	19 (18.1)	19 (18.1)
=50	34 (32.4)	49 (46.7)
>50	0	0

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, LOCF: Last observation carried forward.

2.7.3.4.3.2　投与終了時の投与量別の血糖コントロール及び安全性

IDegLira の用量範囲の妥当性を裏付けるため、投与終了時に最高用量（50 用量ステップ）に達した被験者における血糖コントロール及び安全性について以下に検討する。なお、本検討は投与終了時の投与量別の結果に基づく検討であり、無作為割り付けされた群間の比較検討ではないため、結果の解釈には注意が必要である。

投与終了時の投与量別の有効性

投与終了時の投与量別（50 用量ステップ／単位未満、50 用量ステップ／単位以上）の HbA1c（%）を表 2.7.3.4-7 に示す。4183 試験及び 4184 試験の IDegLira 群では、ベースラインからの HbA1c の変化量について、投与終了時に 50 用量ステップ未満であった被験者と最高用量（50 用量ステップ）に到達した被験者との間で明らかな違いはみられなかった。HbA1c の目標値 7.0%未満を達成した被験者の割合について、投与終了時の投与量別（50 用量ステップ／単位未満、50 用量ステップ／単位以上）に表 2.7.3.4-8 に示す。両試験の IDegLira 群では、HbA1c の目標値 7.0%未満を達成した被験者の割合は、投与終了時に 50 用量ステップ未満であった被験者と比較して、最高用量（50 用量ステップ）に到達した

被験者で数値的に低かったものの、多くの被験者が HbA1c の目標値 7.0%未満を達成していた（4183 試験では 74.5%、4184 試験では 50.0%）。両試験の IDeg 群においても、IDegLira 群と同様の傾向がみられており、投与群（IDegLira 群と IDeg 群）間の差は 2 つのサブグループで同様であった。

表 2.7.3.4-7 HbA1c（%） - 投与終了時の投与量別（50 用量ステップ／単位未満、50 用量ステップ／単位以上） - FAS（4183 試験及び 4184 試験）

	IDegLira			IDeg		
	Baseline	End of trial	Absolute Change	Baseline	End of trial	Absolute Change
Trial 4183 (52 weeks)						
<50 dose steps or units						
N	228	228	228	214	214	214
Mean (SD)	8.41 (1.09)	6.02 (0.60)	-2.39 (1.01)	8.45 (1.03)	6.73 (0.78)	-1.72 (0.97)
>=50 dose steps or units						
N	47	47	47	57	57	57
Mean (SD)	9.02 (1.15)	6.47 (1.05)	-2.55 (1.16)	8.81 (1.09)	6.72 (0.87)	-2.09 (1.13)
Trial 4184 (26 weeks)						
<50 dose steps or units						
N	71	71	71	56	56	56
Mean (SD)	8.40 (0.79)	6.52 (0.82)	-1.87 (1.03)	8.42 (0.73)	7.69 (0.92)	-0.73 (0.95)
>=50 dose steps or units						
N	34	34	34	49	49	49
Mean (SD)	9.05 (0.92)	6.94 (0.70)	-2.11 (0.96)	8.72 (0.84)	8.17 (1.14)	-0.55 (1.02)

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, HbA1c: Haemoglobin A1c.
Missing data are imputed using last observation carried forward.

表 2.7.3.4-8　　HbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合 - 投与終了時の投与量別（50 用量ステップ／単位未満、50 用量ステップ／単位以上） - FAS（4183 試験及び 4184 試験）

	IDegLira N	(%)	IDeg N	(%)
Trial 4183 (52 weeks)				
<50 dose steps or units				
N	228	(100.0)	214	(100.0)
Yes	210	(92.1)	151	(70.6)
No	18	(7.9)	63	(29.4)
>=50 dose steps or units				
N	47	(100.0)	57	(100.0)
Yes	35	(74.5)	38	(66.7)
No	12	(25.5)	19	(33.3)
Trial 4184 (26 weeks)				
<50 dose steps or units				
N	71	(100.0)	56	(100.0)
Yes	58	(81.7)	14	(25.0)
No	13	(18.3)	42	(75.0)
>=50 dose steps or units				
N	34	(100.0)	49	(100.0)
Yes	17	(50.0)	9	(18.4)
No	17	(50.0)	40	(81.6)

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, HbA1c: Haemoglobin A1c.
Missing data are imputed using last observation carried forward

投与終了時の投与量別の安全性

4183 試験及び 4184 試験の IDegLira 群では、有害事象及び胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数について、投与終了時に 50 用量ステップ未満であった被験者と最高用量（50 用量ステップ）に到達した被験者との間に明らかな違いはみられなかった（表 2.7.3.4-9）。

4183 試験及び 4184 試験の IDegLira 群では、重大な又は血糖値確定低血糖、及び重大な又は血糖値確定症候性低血糖を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は、投与終了時に 50 用量ステップ未満であった被験者と比較して最高用量（50 用量ステップ）に到達した被験者で低かった（表 2.7.3.4-10）。

表 2.7.3.4-9 有害事象及び胃腸障害の有害事象 - 投与終了時の投与量別（50 用量ステップ／単位未満、50 用量ステップ／単位以上） - SAS（4183 試験及び 4184 試験）

	< 50 dose steps/units								>= 50 dose steps/units							
	IDegLira				IDeg				IDegLira				IDeg			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Trial 4183 (52 weeks)																
Number of subjects	228				214				47				57			
PYE (years)	221.04				205.35				46.96				56.45			
All AE	189	(82.9)	692	313.06	167	(78.0)	655	318.96	40	(85.1)	181	385.44	49	(86.0)	174	308.21
GIAEs	83	(36.4)	147	66.50	48	(22.4)	95	46.26	13	(27.7)	40	85.18	14	(24.6)	15	26.57
Trial 4184 (26 weeks)																
Number of subjects	71				56				34				49			
PYE (years)	36.68				27.14				17.59				25.13			
All AEs	53	(74.6)	180	490.67	41	(73.2)	101	372.18	29	(85.3)	100	568.39	39	(79.6)	109	433.78
GIAEs	29	(40.8)	53	144.48	16	(28.6)	25	92.12	16	(47.1)	35	198.94	8	(16.3)	15	59.69

N: Number of subjects with one or more events, %: Percentage of subjects with one or more events, E: Number of adverse events,
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100),
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), .
AE: adverse events, GIAE: Gastrointestinal adverse events

表 2.7.3.4-10 低血糖 - 投与終了時の投与量別（50 用量ステップ／単位未満、50 用量ステップ／単位以上） - SAS（4183 試験及び 4184 試験）

	< 50 dose steps/units						>= 50 dose steps/units					
	IDegLira			IDeg			IDegLira			IDeg		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
Trial 4183 (52 weeks)												
Number of subjects	228			214			47			57		
PYE (years)	221.04			205.35			46.96			56.45		
Severe or BG confirmed symptomatic	46	(20.2)	124 56.10	63	(29.4)	297 144.63	7	(14.9)	11 23.42	17	(29.8)	65 115.14
Severe or BG confirmed	94	(41.2)	443 200.42	117	(54.7)	696 338.93	12	(25.5)	24 51.11	31	(54.4)	173 306.44
Trial 4184 (26 weeks)												
Number of subjects	71			56			34			49		
PYE (years)	36.68			27.14			17.59			25.13		
Severe or BG confirmed symptomatic	13	(18.3)	50 136.30	15	(26.8)	39 143.71	2	(5.9)	2 11.37	3	(6.1)	4 15.92
Severe or BG confirmed	27	(38.0)	121 329.84	23	(41.1)	96 353.75	3	(8.8)	3 17.05	9	(18.4)	13 51.74

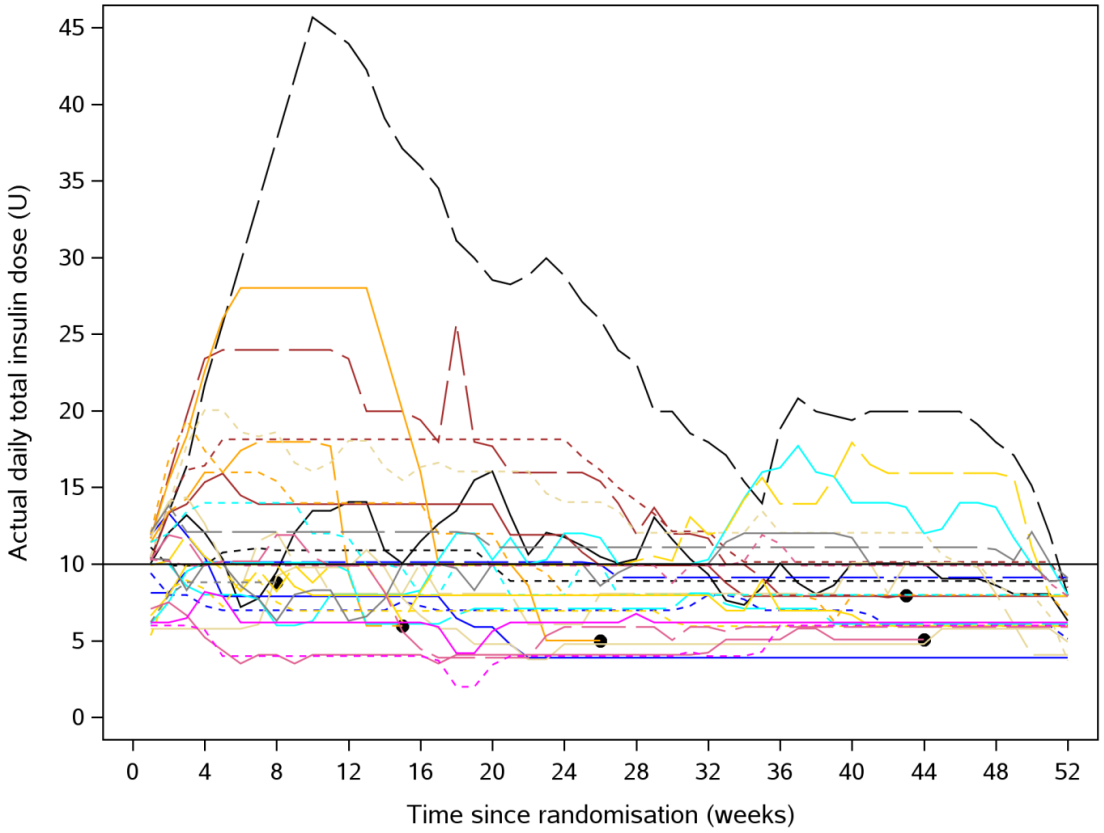
N: Number of subjects with one or more events, %: Percentage of subjects with one or more events, E: Number of events,
R: Rate (number of events divided by patient years of exposure multiplied by 100),
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), ADA: American Diabetes Association.
Severe hypoglycaemia: According to the ADA definition of a severe hypoglycaemic episode.
Confirmed symptomatic hypoglycaemia: Recorded plasma glucose value of < 3.1 mmol/L (56 mg/dL), with symptoms consistent with hypoglycaemia.

2.7.3.4.3.3　10 用量ステップ未満の投与について

IDegLira の低用量（10 用量ステップ未満）の有効性について検討するため、投与終了時に IDegLira の投与量が 10 用量ステップ未満の被験者における血糖コントロールを以下に探索的に検討する。なお、本検討は投与終了時の投与量別の結果に基づく検討であり、無作為割り付けされた群間の比較検討ではないため、結果の解釈には注意が必要である。

4183 試験では、投与終了時点（投与後 52 週の LOCF データ）の IDegLira の投与量が 10 用量ステップ未満であった被験者は 29 例（10.5%）であった（付録 2.7.3.6.1、表 2.7.3.6.1-63）。投与期間中、IDegLira の投与量は各被験者の必要量に応じて調節されたため、被験者ごとに異なり、変動も様々であった。これらの被験者の中には、投与期間の大部分で投与量が 10 用量ステップ以上（Basal インスリンを 10 単位以上含有）であったが、投与終了時には 10 用量ステップ未満となった被験者が認められた（図 2.7.3.4-10）。

4184 試験では、投与終了時に IDegLira の投与量が 10 用量ステップ未満となった被験者はいなかった。



Safety analysis set. Plot of all subjects with total daily insulin dose at end of trial < 10 dose steps(N=29). Dots correspond the last recorded dose levels for subjects discontinuing the treatment. A small random fraction is added to the reported insulin dose to make overlapping data points visible.

図 2.7.3.4-10　投与終了時の IDegLira の投与量が 10 用量ステップ未満の被験者におけるインスリン投与量（単位） - 個々の被験者の経時推移 - SAS（4183 試験）

4183 試験の IDegLira 群において、投与終了時に投与量が 10 用量ステップ未満の被験者で HbA1c の臨床的に意味のある低下が認められた（変化量：-1.65%、投与後 52 週の HbA1c：6.40%）（付録 2.7.3.6.1、表 2.7.3.6.1-65）。

2.7.3.4.4　　推奨される用法及び用量

日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 3 相臨床試験（4183 試験及び 4184 試験）では、IDegLira の推奨開始用量は、既承認用法・用量における開始用量（0.3 mg）とほぼ同等のリラグルチドが含まれる 10 用量ステップ（IDeg：10 単位、リラグルチド：0.36 mg に相当）とした。これらの試験では、投与初期に血糖コントロールの改善がみられ、また、投与初期における低血糖及び胃腸障害の有害事象の発現状況に基づき、安全性に問題は認められなかった。リラグルチド及び IDeg の既承認用法・用量における初期用量、国内第 3 相臨床試験の治験実施計画書での設定及びその試験結果を踏まえ、IDegLira の初期用量は「10 用量ステップ」とすることが適切と考えられる。しかしながら、患者によっては 10 用量ステップより高い又は低い用量で投与を開始することが必要な場合もあるため、IDegLira の開始用量は患者の状態に応じて調節すべきである。4183 試験では、一部の被験者が IDegLira の投与を低用量（10 用量ステップ未満）で開始しており、当該被験者のデータに基づくと、開始用量（10 用量ステップ未満、10 用量ステップ以上）にかかわらず同程度の良好な血糖コントロールが得られており、低用量で IDegLira を開始することに対する懸念は認められなかった。一方、開始用量を 16 用量ステップまで選択可能とした 4184 試験では、10 用量ステップを超える用量で IDegLira の投与を開始しても、低血糖及び胃腸障害の有害事象の発現状況に基づく安全性に問題はなく、良好な血糖コントロールが得られた。

IDegLira の投与においては、Basal インスリンによる治療の導入でも推奨されているように、個々の患者の状態及び安全性を考慮し、低用量（10 用量ステップ未満）からの開始の検討が必要なケースがある。また、特に Basal インスリン及び混合／配合インスリンによる治療を実施中の 2 型糖尿病患者においては、前治療のインスリン投与量及び血糖コントロール（空腹時血糖値又は HbA1c）を考慮し、10 用量ステップを超える用量での IDegLira の投与開始が検討されるべきである。このことから、低用量及び高用量での投与開始に関するガイダンスを「用法及び用量に関連する使用上の注意」に記載することが適切と考える。

IDegLira は個々の患者の必要量に応じて投与量を調節する製剤であるため、IDegLira を低用量（前治療のインスリンや GLP-1 受容体作動薬の投与量よりも低い用量）で開始しても、血糖コントロールが不安定になることはないと考えられる。これは、IDegLira の臨床試験結果から、IDegLira の治療へ切り替えた患者において、空腹時血糖値の変動は一時的であること及び高血糖で投与を中止した被験者が非常に少なかったことに裏付けられている。

IDegLira は、Basal インスリン製剤と同様の用量調節法を用いて投与量を調節する製剤であるため、IDegLira の投与量調節については、「投与量は患者の状態に応じて適宜増減する」が適切と考える。また、IDegLira の最高用量は 50 用量ステップ（IDeg：50 単位、リラグルチド：1.8 mg）とする。

[redacted]

「用法及び用量」ならびに「用法及び用量に関連する使用上の注意」については Module 1.8.1 を参照のこと。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

2.7.3.5.1 投与後 52 週の有効性の結果

4183 試験では、52 週間投与後の有効性の結果から、IDegLira の長期間投与における効果の持続が示された。

プライマリーエンドポイントの HbA1c の変化量（IDegLira と IDeg 又はリラグルチドとの比較）及び事前に規定したセカンダリーエンドポイント（投与終了時のインスリン投与量、体重、確定低血糖の発現件数）に対する、対照薬と比較した IDegLira の治療効果は投与後 52 週まで維持された（詳細は 2.7.3.3.2.1 を参照のこと）。

2.7.3.5.2 抗体産生

抗体の産生は薬物の曝露量を減らし、さらには抗体に中和作用がある場合に効果の減弱を引き起こす可能性がある。結果として、血糖コントロールを維持するために投与量の増加を必要とする場合がある。4183 試験では、IDegLira の効果の持続及び長期安全性評価の一環として、IDeg 抗体（ヒトインスリンに対する交叉抗体を含む）及びリラグルチド抗体の測定を行った。さらに、抗リラグルチド抗体が陽性であった検体については、GLP-1 に対する交叉反応性及び *in-vitro* での中和作用を特定する目的で追加分析を実施した。

4183 試験では、無作為割り付け来院時、投与後 12 週、26 週、38 週、52 週及び 53 週に、血清中の IDeg 抗体（ヒトインスリンに対する交叉抗体を含む）及びリラグルチド抗体（内因性 GLP-1 に対する交叉抗体を含む）の測定を行った。投与後 53 週（wash-out 期間終了後）に抗リラグルチド抗体陽性が認められた場合のみ、抗リラグルチド抗体の *in vitro* での中和作用を評価した。

総インスリン抗体は、IDeg 特異抗体とヒトインスリンとの交叉抗体の和として算出した。

測定時点及び分析方法については、Module 2.7.4.3.6 及び Module 2.7.1.1.4.3 を参照のこと。

なお、4184 試験では抗体測定は行わなかった。

2.7.3.5.2.1 抗インスリン抗体

4183 試験で、IDegLira 群及び IDeg 群のいずれにおいても投与期間中に臨床的に問題となる IDeg 特異抗体の産生は認められなかった〔4183 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）、EOT Table 14.3.6.16 及び EOT Figure 14.3.6.19〕。IDeg 特異抗体の産生は、IDegLira 群及び IDeg 群で同様であった〔4183 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）、EOT Figure 14.3.6.19〕。ヒトインスリン交叉抗体価（%B/T）は IDeg 群と比較して IDegLira 群で高く、結果として総インスリン抗体価にも違いが認められた〔4183 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）、EOT Figure 14.3.6.20 及び EOT Figure 14.3.6.21〕。散布図を用いた検討に基づくと、IDegLira 群及び IDeg 群のいずれにおいても、各抗体価と HbA1c 又はインスリン投与量との間に関連は認められなかった〔4183 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）、EOT

Figure 14.3.6.22～EOT Figure 14.3.6.39〕。また、インスリン抗体（特異抗体及びヒトインスリンに対する交叉抗体）が陽性であった（閾値を超える）被験者において、HbA1c のベースラインからの変化量が、試験対象集団全体（以降、全集団）と比較して小さくなることはなかった（付録 2.7.3.6.1、表 2.7.3.6.1.33 及び表 2.7.3.3-11）。

免疫原性と血糖コントロール又はインスリン投与量との間に関連が認められなかったことから、IDeg 特異抗体又は交叉抗体が、IDegLira の臨床的有効性に影響することは示唆されなかった。

2.7.3.5.2.2　抗リラグルチド抗体

4183 試験の事後調査来院時（53 週）に、IDegLira 群で 17.2%、リラグルチド群で 24.9%の被験者に抗リラグルチド抗体の産生が認められた。このうち、数例（IDegLira 群 1 例、リラグルチド群 4 例）に内因性 GLP-1 との交叉抗体が認められ、IDegLira 群の 1 例及びリラグルチド群の 3 例に中和抗体の産生が認められた〔4183 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）、EOT Table 14.3.6.40〕。また、抗リラグルチド抗体が陽性であった被験者（IDegLira 群及びリラグルチド群）において、HbA1c のベースラインからの変化量が、全集団と比較して小さくなることはなかった（付録 2.7.3.6.1、表 2.7.3.6.1.34 及び表 2.7.3.3-11）。

以上より、IDegLira 投与に対する免疫反応による血糖コントロールに対する効果の減弱は認められなかった。

2.7.3.6 付録

本 Module に対する付録は、付録 2.7.3.6.1 として添付した。

参考文献

[1] International Conference on Harmonisation and Topic E 7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics. CPMP/ICH/379/95 - Note for Guidance on Studies in Support of Special Populations: Geriatrics. Mar 1994.

[2] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2016. Diabetes Care. 2016;39 (Suppl.1):S1-S109.

[3] Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College og Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2016 executive summary. Endocr Pract. 2016;22(1):84-113.

[4] 日本糖尿病学会. 糖尿病治療ガイド 2017-2019. 2018

[5] International Conference on Harmonisation, ICH Expert Working Group. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Statistical principles for clinical trials E9 (step 4 version 5). 5 February 1998.

ゾルトファイ配合注フレックスタッチ

2.7.3.6 付録
1.有効性データ

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

2.7.3.6.1-1　ベースラインの HbA1c（%）別の HbA1c（%）－要約－FAS（4183 試験）.....6
2.7.3.6.1-2　ベースラインの HbA1c（%）別の HbA1c（%）－要約－FAS（4184 試験）.....7
2.7.3.6.1-3　ベースラインの HbA1c（%）別の投与後 52 週の HbA1c（%）－ 統計解析－FAS（4183 試験）.....8
2.7.3.6.1-4　ベースラインの HbA1c（%）別の投与後 26 週の HbA1c（%）－ 統計解析－FAS（4184 試験）.....10
2.7.3.6.1-5　男女別の HbA1c（%）－要約－FAS（4183 試験）.....12
2.7.3.6.1-6　男女別の HbA1c（%）－要約－FAS（4184 試験）.....13
2.7.3.6.1-7　男女別の投与後 52 週の HbA1c（%）－統計解析－FAS（4183 試験）.....14
2.7.3.6.1-8　男女別の投与後 26 週の HbA1c（%）－統計解析－FAS（4184 試験）.....16
2.7.3.6.1-9　ベースラインの年齢（歳）別の HbA1c（%）－ 要約－FAS（4183 試験）.....18
2.7.3.6.1-10　ベースラインの年齢（歳）別の HbA1c（%）－ 要約－FAS（4184 試験）.....19
2.7.3.6.1-11　ベースラインの年齢（歳）別の投与後 52 週の HbA1c（%）－統計解析－FAS（4183 試験）.....20
2.7.3.6.1-12　ベースラインの年齢（歳）別の投与後 26 週の HbA1c（%）－統計解析－FAS（4184 試験）.....22
2.7.3.6.1-13　ベースラインの BMI（kg/m^2）別の HbA1c（%）－要約－FAS（4183 試験）.....24
2.7.3.6.1-14　ベースラインの BMI（kg/m^2）別の HbA1c（%）－要約－FAS（4184 試験）.....25
2.7.3.6.1-15　ベースラインの BMI（kg/m^2）別の投与後 52 週の HbA1c（%）－統計解析－FAS（4183 試験）.....26
2.7.3.6.1-16　ベースラインの BMI（kg/m^2）別の投与後 26 週の HbA1c（%）－統計解析－FAS（4184 試験）.....28
2.7.3.6.1-17　ベースラインの糖尿病罹病期間（年）別の HbA1c（%）－要約－FAS（4183 試験）.....30
2.7.3.6.1-18　ベースラインの糖尿病罹病期間（年）別の HbA1c（%）－ 要約－FAS（4184 試験）.....31
2.7.3.6.1-19　ベースラインの糖尿病罹病期間（年）別の投与後 52 週の HbA1c（%）－統計解析－FAS（4183 試験）.....32
2.7.3.6.1-20　ベースラインの糖尿病罹病期間（年）別の投与後 26 週の HbA1c（%）－統計解析－FAS（4184 試験）.....34
2.7.3.6.1-21　ベースラインの腎機能別の HbA1c（%）－要約－FAS（4183 試験）.....36
2.7.3.6.1-22　ベースラインの腎機能別の HbA1c（%）－要約－FAS（4184 試験）.....37
2.7.3.6.1-23　ベースラインの腎機能別の投与後 52 週の HbA1c（%）－統計解析－FAS（4183 試験）.....38
2.7.3.6.1-24　ベースラインの腎機能別の投与後 26 週の HbA1c（%）－統計解析－FAS（4184 試験）.....40

2.7.3.6.1-25　ベースラインの肝機能別の HbA1c（%）－要約－FAS（4183 試験）.....42
2.7.3.6.1-26　ベースラインの肝機能別の HbA1c（%）－要約－FAS（4184 試験）.....43
2.7.3.6.1-27　ベースラインの肝機能別の投与後 52 週の HbA1c（%）－統計解析－FAS（4183 試験）.....44
2.7.3.6.1-28　ベースラインの肝機能別の投与後 26 週の HbA1c（%）－統計解析－FAS（4184 試験）.....46
2.7.3.6.1-29　前治療の経口糖尿病薬別の HbA1c（%）－要約－FAS（4183 試験）.....48
2.7.3.6.1-30　前治療の経口糖尿病薬別の投与後 52 週の HbA1c（%）－統計解析－FAS（4183 試験）.....49
2.7.3.6.1-31　前治療の糖尿病治療別の HbA1c（%）－ 要約－FAS（4184 試験）.....52
2.7.3.6.1-32　前治療の糖尿病治療別の投与後 26 週の HbA1c（%）－統計解析－FAS（4184 試験）.....53
2.7.3.6.1-33　事後調査来院時の抗インスリン抗体価が閾値を超えていた被験者におけるベースライン及び投与終了時の HbA1c（%）－要約－FAS（4183 試験）.....55
2.7.3.6.1-34　事後調査来院時に抗リラグルチド抗体が陽性であった被験者におけるベースライン及び投与終了時の HbA1c（%）－要約－FAS（4183 試験）.....56
2.7.3.6.1-35　スクリーニング時の 1 日インスリン投与量（実投与量）と開始用量の散布図－SAS（4184 試験）.....57
2.7.3.6.1-36　投与量調節のための朝食前空腹時血糖値（血糖自己測定）の平均の経時推移－スクリーニング時の 1 日インスリン投与量（実投与量）が 30 単位未満であった被験者－FAS（4184 試験）.....58
2.7.3.6.1-37　投与量調節のための朝食前空腹時血糖値（血糖自己測定）の平均の経時推移－スクリーニング時の 1 日インスリン投与量（実投与量）が 30 単位以上 40 単位未満であった被験者－FAS（4184 試験）.....59
2.7.3.6.1-38　投与量調節のための朝食前空腹時血糖値（血糖自己測定）の平均の経時推移－スクリーニング時の 1 日インスリン投与量（実投与量）が 40 単位以上であった被験者－FAS（4184 試験）.....60
2.7.3.6.1-39　IDegLira の開始用量別の胃腸障害の有害事象を発現していた被験者の割合－SAS（4184 試験）.....61
2.7.3.6.1-40　IDegLira の開始用量別の重大な又は血糖値確定低血糖－平均累積関数－SAS（4184 試験）.....62
2.7.3.6.1-41投与後 52 週の 1 日あたりの IDegLira 及び IDeg の投与量（用量ステップ／単位）－要約－SAS（4183 試験）.....63
2.7.3.6.1-42投与後 26 週の 1 日あたりの IDegLira 及び IDeg の投与量（用量ステップ／単位）－要約－SAS（4184 試験）.....63
2.7.3.6.1-43　投与終了時の 1 日投与量（実投与量）別〔50 用量ステップ／単位未満、50 用量ステップ／単位以上〕の HbA1c（%）－要約－FAS（4183 試験）.....64
2.7.3.6.1-44　投与終了時の 1 日投与量（実投与量）別〔50 用量ステップ／単位未満、50 用量ステップ／単位以上〕の HbA1c（%）－要約－FAS（4184 試験）.....65

2.7.3.6.1-45　投与終了時の 1 日投与量（実投与量）別〔50 用量ステップ／単位未満、50 用量ステップ／単位以上〕の投与後 52 週に HbA1c <7.0%を達成した被験者の割合－要約－FAS（4183 試験）.....66
2.7.3.6.1-46　投与終了時の 1 日投与量（実投与量）別〔50 用量ステップ／単位未満、50 用量ステップ／単位以上〕の投与後 26 週に HbA1c <7.0%を達成した被験者の割合－要約－FAS（4184 試験）.....66
2.7.3.6.1-47　IDegLira 群（用量ステップ）及び IDeg 群（単位）の開始用量－要約－SAS（4183 試験）.....67
2.7.3.6.1-48　投与量調節のための朝食前空腹時血糖値（血糖自己測定）の平均の経時推移－開始用量が 10 用量ステップ／単位未満であった被験者－FAS（4183 試験）.....68
2.7.3.6.1-49　投与量調節のための朝食前空腹時血糖値（血糖自己測定）の平均の経時推移－開始用量が 10 用量ステップ／単位以上であった被験者－FAS（4183 試験）.....69
2.7.3.6.1-50　1 日総インスリン投与量（単位：実投与量）の経時推移－開始用量が 10 用量ステップ／単位未満であった被験者－SAS（4183 試験）.....70
2.7.3.6.1-51　1 日総インスリン投与量（単位：実投与量）の経時推移－開始用量が 10 用量ステップ／単位以上であった被験者－SAS（4183 試験）.....71
2.7.3.6.1-52　スクリーニング時の 1 日インスリン投与量（実投与量）－要約－FAS（4184 試験）.....72
2.7.3.6.1-53　週別の胃腸障害の有害事象－SAS（4183 試験）.....73
2.7.3.6.1-54　週別の胃腸障害の有害事象－SAS（4184 試験）.....75
2.7.3.6.1-55　週別の胃腸障害の有害事象－開始用量が 10 用量ステップ／単位以下であった被験者－SAS（4184 試験）.....76
2.7.3.6.1-56　週別の胃腸障害の有害事象－開始用量が 10 用量ステップ／単位超であった被験者－SAS（4184 試験）.....77
2.7.3.6.1-57　胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合の経時推移－SAS（4183 試験）.....78
2.7.3.6.1-58　胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合の経時推移－SAS（4184 試験）.....79
2.7.3.6.1-59　IDegLira の開始用量別の胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合－SAS（4184 試験）.....80
2.7.3.6.1-60　開始用量別（10 用量ステップ／単位未満、10 用量ステップ／単位以上）の HbA1c（%）－要約－FAS（4183 試験）.....81
2.7.3.6.1-61　開始用量別（10 用量ステップ／単位以下、10 用量ステップ／単位超）の HbA1c（%）－要約－FAS（4184 試験）.....82
2.7.3.6.1-62　被験者ごとの 1 日総インスリン投与量（単位：実投与量）の経時推移－IDegLira の開始用量が 10 用量ステップ未満であった被験者－SAS（4183 試験）.....83
2.7.3.6.1-63　1 日総インスリン投与量（単位：実投与量）－カテゴリ別－SAS（4183 試験）.....84
2.7.3.6.1-64　被験者ごとの 1 日総インスリン投与量（単位：実投与量）の経時推移－投与終了時の IDegLira の投与量が 10 用量ステップ未満であった被験者－IDegLira 群－SAS（4183 試験）.....93

2.7.3.6.1-65　投与終了時の投与量（実投与量）別（10 用量ステップ／単位未満、10 用量ステップ／単位以上）の HbA1c（%）－要約－FAS（4183 試験）.....94

2.7.3.6 付録 1

2.7.3.6.1-1 ベースラインの HbA1c（%）別の HbA1c（%）ー要約ーFAS（4183 試験）

	IDegLira			IDeg			Lira		
	Baseline	End of trial	Absolute Change	Baseline	End of trial	Absolute Change	Baseline	End of trial	Absolute Change
HbA1c (%)									
<8.5									
N	144	144	144	140	140	140	172	172	172
Mean (SD)	7.62 (0.43)	5.87 (0.56)	-1.75 (0.63)	7.66 (0.39)	6.44 (0.60)	-1.22 (0.63)	7.67 (0.40)	6.27 (0.63)	-1.41 (0.63)
>=8.5									
N	131	131	131	131	131	131	101	101	101
Mean (SD)	9.50 (0.77)	6.34 (0.79)	-3.16 (0.89)	9.45 (0.68)	7.04 (0.86)	-2.41 (0.99)	9.41 (0.68)	6.94 (1.01)	-2.47 (0.95)

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, HbA1c: Haemoglobin A1c.
End of trial is 52 weeks, Missing data are imputed using last observation carried forward.

nn9068/nn9068-exploratory/lsueot011_20180717_er
17JUL2018:13:57:52 - t_sum_hba1c_4183.sas/t_sum_hba1c_4183.txt

2.7.3.6.1-2 ベースラインの HbA1c（%）別の HbA1c（%）ー要約ーFAS（4184 試験）

	IDegLira			IDeg		
	Baseline	End of trial	Absolute Change	Baseline	End of trial	Absolute Change
HbA1c (%)						
<8.5						
N	51	51	51	53	53	53
Mean (SD)	7.85 (0.32)	6.40 (0.70)	-1.46 (0.82)	7.91 (0.32)	7.58 (0.98)	-0.32 (0.94)
>=8.5						
N	54	54	54	52	52	52
Mean (SD)	9.32 (0.61)	6.90 (0.82)	-2.41 (0.95)	9.23 (0.54)	8.25 (1.02)	-0.97 (0.92)

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, HbA1c: Haemoglobin A1c.
End of trial is 26 weeks, Missing data are imputed using last observation carried forward.

2.7.3.6.1-3 ベースラインの HbA1c（%）別の投与後 52 週の HbA1c（%）ー 統計解析ーFAS（4183 試験）

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	P-value
HbA1c (%)						
LSMeans						
IDegLira						
<8.5	144	144	6.19	0.07		
>=8.5	131	131	5.94	0.08		
IDeg						
<8.5	140	140	6.75	0.07		
>=8.5	131	131	6.66	0.07		
Lira						
<8.5	172	172	6.56	0.06		
>=8.5	101	101	6.58	0.08		
Change from baseline						
LSMeans						
IDegLira						
<8.5	144	144	-2.26	0.07		
>=8.5	131	131	-2.51	0.08		

FAS: Number of subjects in full analysis set, N: Number of subjects contributing to analysis, SE: Standard error of the mean
CI: Confidence interval, ANCOVA: Analysis of covariance, OAD: Oral anti-diabetic drug, HbA1c: Haemoglobin A1c
The response and change from baseline in response after 52 weeks of treatment are analysed using an ANCOVA model with treatment, pre-trial OAD treatment, baseline HbA1c group and interaction between treatment and baseline HbA1c group as fixed factors, and baseline response as covariate.
Missing data are imputed using last observation carried forward.

HbA1c (%) after 52 weeks of treatment by HbA1c (%) at baseline – trial 4183 - statistical analysis - full analysis set

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	P-value
Change from baseline						
LSMeans						
IDeg						
<8.5	140	140	-1.71	0.07		
>=8.5	131	131	-1.79	0.07		
Lira						
<8.5	172	172	-1.90	0.06		
>=8.5	101	101	-1.87	0.08		
Treatment Contrast						
IDegLira - IDeg						
<8.5			-0.55		[-0.72 ; -0.39]	
>=8.5			-0.72		[-0.89 ; -0.55]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.1705
IDegLira - Lira						
<8.5			-0.37		[-0.52 ; -0.21]	
>=8.5			-0.64		[-0.82 ; -0.46]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.0251

FAS: Number of subjects in full analysis set, N: Number of subjects contributing to analysis, SE: Standard error of the mean
CI: Confidence interval, ANCOVA: Analysis of covariance, OAD: Oral anti-diabetic drug, HbA1c: Haemoglobin A1c
The response and change from baseline in response after 52 weeks of treatment are analysed using an ANCOVA model with treatment, pre-trial OAD treatment, baseline HbA1c group and interaction between treatment and baseline HbA1c group as fixed factors, and baseline response as covariate.
Missing data are imputed using last observation carried forward.

2.7.3.6.1-4 ベースラインの HbA1c（%）別の投与後 26 週の HbA1c（%）ー 統計解析ーFAS（4184 試験）

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	P-value
HbA1c (%)						
LSMeans						
IDegLira						
<8.5	51	51	6.77	0.14		
>=8.5	54	54	6.53	0.14		
IDeg						
<8.5	53	53	7.83	0.14		
>=8.5	52	52	8.02	0.14		
Change from baseline						
LSMeans						
IDegLira						
<8.5	51	51	-1.81	0.14		
>=8.5	54	54	-2.05	0.14		
IDeg						
<8.5	53	53	-0.75	0.14		
>=8.5	52	52	-0.56	0.14		

FAS: Number of subjects in full analysis set, N: Number of subjects contributing to analysis, SE: Standard error of the mean
CI: Confidence interval, ANCOVA: Analysis of covariance, HbA1c: Haemoglobin A1c
The response and change from baseline in response after 26 weeks of treatment are analysed using an ANCOVA model with treatment, pre-trial diabetes treatment, baseline HbA1c group and interaction between treatment and baseline HbA1c group as fixed factors, and baseline response as covariate.
Missing data are imputed using last observation carried forward.

HbA1c (%) after 26 weeks of treatment by HbA1c (%) at baseline – trial 4184 - statistical analysis - full analysis set

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	P-value
Change from baseline						
Treatment Contrast						
IDegLira - IDeg						
<8.5			-1.06		[-1.38 ; -0.74]	
>=8.5			-1.49		[-1.81 ; -1.18]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.0588

FAS: Number of subjects in full analysis set, N: Number of subjects contributing to analysis, SE: Standard error of the mean
CI: Confidence interval, ANCOVA: Analysis of covariance, HbA1c: Haemoglobin A1c
The response and change from baseline in response after 26 weeks of treatment are analysed using an ANCOVA model with treatment, pre-trial diabetes treatment, baseline HbA1c group and interaction between treatment and baseline HbA1c group as fixed factors, and baseline response as covariate.
Missing data are imputed using last observation carried forward.

2.7.3.6.1-5 男女別の HbA1c（%）ー要約ーFAS（4183 試験）

	IDegLira			IDeg			Lira		
	Baseline	End of trial	Absolute Change	Baseline	End of trial	Absolute Change	Baseline	End of trial	Absolute Change
HbA1c (%)									
Male									
N	194	194	194	195	195	195	192	192	192
Mean (SD)	8.42 (1.08)	6.05 (0.72)	-2.37 (1.05)	8.55 (1.02)	6.71 (0.81)	-1.83 (1.00)	8.23 (0.93)	6.52 (0.85)	-1.70 (0.93)
Female									
N	81	81	81	76	76	76	81	81	81
Mean (SD)	8.74 (1.18)	6.21 (0.70)	-2.53 (1.01)	8.48 (1.13)	6.78 (0.74)	-1.70 (1.05)	8.53 (1.09)	6.50 (0.88)	-2.03 (0.87)

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, HbA1c: Haemoglobin A1c.
End of trial is 52 weeks, Missing data are imputed using last observation carried forward.

2.7.3.6.1-6 男女別の HbA1c（%）－要約－FAS（4184 試験）

	IDegLira			IDeg		
	Baseline	End of trial	Absolute Change	Baseline	End of trial	Absolute Change
HbA1c (%)						
Male						
N	70	70	70	63	63	63
Mean (SD)	8.59 (0.88)	6.69 (0.75)	-1.91 (0.98)	8.59 (0.81)	7.86 (1.08)	-0.72 (1.02)
Female						
N	35	35	35	42	42	42
Mean (SD)	8.64 (0.91)	6.60 (0.90)	-2.04 (1.07)	8.52 (0.79)	7.99 (1.01)	-0.53 (0.91)

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, HbA1c: Haemoglobin A1c.
End of trial is 26 weeks, Missing data are imputed using last observation carried forward.

2.7.3.6.1-7　男女別の投与後 52 週の HbA1c（%）－統計解析－FAS（4183 試験）

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	P-value
HbA1c (%)						
LSMeans						
IDegLira						
Male	194	194	6.06	0.05		
Female	81	81	6.11	0.08		
IDeg						
Male	195	195	6.69	0.05		
Female	76	76	6.75	0.08		
Lira						
Male	192	192	6.61	0.05		
Female	81	81	6.45	0.08		
Change from baseline						
LSMeans						
IDegLira						
Male	194	194	-2.39	0.05		
Female	81	81	-2.34	0.08		

FAS: Number of subjects in full analysis set, N: Number of subjects contributing to analysis, SE: Standard error of the mean
CI: Confidence interval, ANCOVA: Analysis of covariance, OAD: Oral anti-diabetic drug, HbA1c: Haemoglobin A1c
The response and change from baseline in response after 52 weeks of treatment are analysed using an ANCOVA model with treatment, pre-trial OAD treatment, sex and interaction between treatment and sex as fixed factors, and baseline response as covariate.
Missing data are imputed using last observation carried forward.

HbA1c (%) after 52 weeks of treatment by sex – trial 4183 - statistical analysis - full analysis set

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	P-value
Change from baseline						
LSMeans						
IDeg						
Male	195	195	-1.76	0.05		
Female	76	76	-1.70	0.08		
Lira						
Male	192	192	-1.85	0.05		
Female	81	81	-2.01	0.08		
Treatment Contrast						
IDegLira - IDeg						
Male			-0.63		[-0.77 ; -0.49]	
Female			-0.64		[-0.86 ; -0.42]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.9281
IDegLira - Lira						
Male			-0.55		[-0.69 ; -0.41]	
Female			-0.34		[-0.55 ; -0.12]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.1032

FAS: Number of subjects in full analysis set, N: Number of subjects contributing to analysis, SE: Standard error of the mean
CI: Confidence interval, ANCOVA: Analysis of covariance, OAD: Oral anti-diabetic drug, HbA1c: Haemoglobin A1c
The response and change from baseline in response after 52 weeks of treatment are analysed using an ANCOVA model with treatment, pre-trial OAD treatment, sex and interaction between treatment and sex as fixed factors, and baseline response as covariate.
Missing data are imputed using last observation carried forward.

2.7.3.6.1-8 男女別の投与後 26 週の HbA1c（%）－統計解析－FAS（4184 試験）

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	P-value
HbA1c (%)						
LSMeans						
IDegLira						
Male	70	70	6.64	0.10		
Female	35	35	6.66	0.14		
IDeg						
Male	63	63	7.88	0.10		
Female	42	42	8.00	0.13		
Change from baseline						
LSMeans						
IDegLira						
Male	70	70	-1.94	0.10		
Female	35	35	-1.93	0.14		
IDeg						
Male	63	63	-0.71	0.10		
Female	42	42	-0.58	0.13		

FAS: Number of subjects in full analysis set, N: Number of subjects contributing to analysis, SE: Standard error of the mean
CI: Confidence interval, ANCOVA: Analysis of covariance, HbA1c: Haemoglobin A1c
The response and change from baseline in response after 26 weeks of treatment are analysed using an ANCOVA model with treatment, pre-trial diabetes treatment, sex and interaction between treatment and sex as fixed factors, and baseline response as covariate.
Missing data are imputed using last observation carried forward.

HbA1c (%) after 26 weeks of treatment by sex – trial 4184 - statistical analysis - full analysis set

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	P-value
Change from baseline						
Treatment Contrast						
IDegLira - IDeg						
Male			-1.23		[-1.52 ; -0.95]	
Female			-1.34		[-1.72 ; -0.97]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.6546

FAS: Number of subjects in full analysis set, N: Number of subjects contributing to analysis, SE: Standard error of the mean
CI: Confidence interval, ANCOVA: Analysis of covariance, HbA1c: Haemoglobin A1c
The response and change from baseline in response after 26 weeks of treatment are analysed using an ANCOVA model with treatment, pre-trial diabetes treatment, sex and interaction between treatment and sex as fixed factors, and baseline response as covariate.
Missing data are imputed using last observation carried forward.

2.7.3.6.1-9 ベースラインの年齢（歳）別の HbA1c（%）ー 要約ーFAS（4183 試験）

	IDegLira			IDeg			Lira		
	Baseline	End of trial	Absolute Change	Baseline	End of trial	Absolute Change	Baseline	End of trial	Absolute Change
HbA1c (%)									
<65									
N	197	197	197	183	183	183	202	202	202
Mean (SD)	8.61 (1.12)	6.10 (0.77)	-2.50 (1.03)	8.61 (1.08)	6.80 (0.86)	-1.81 (1.05)	8.34 (1.02)	6.58 (0.91)	-1.76 (0.93)
>=65									
N	78	78	78	88	88	88	71	71	71
Mean (SD)	8.29 (1.09)	6.08 (0.57)	-2.21 (1.03)	8.36 (0.97)	6.59 (0.61)	-1.77 (0.93)	8.24 (0.90)	6.33 (0.64)	-1.91 (0.89)

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, HbA1c: Haemoglobin A1c.
End of trial is 52 weeks, Missing data are imputed using last observation carried forward.

2.7.3.6.1-10 ベースラインの年齢（歳）別の HbA1c（%）ー 要約ーFAS（4184 試験）

	IDegLira			IDeg		
	Baseline	End of trial	Absolute Change	Baseline	End of trial	Absolute Change
HbA1c (%)						
<65						
N	75	75	75	85	85	85
Mean (SD)	8.83 (0.87)	6.74 (0.85)	-2.10 (1.03)	8.62 (0.83)	7.91 (1.09)	-0.71 (0.98)
>=65						
N	30	30	30	20	20	20
Mean (SD)	8.04 (0.65)	6.45 (0.64)	-1.58 (0.87)	8.31 (0.60)	7.92 (0.88)	-0.39 (0.97)

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, HbA1c: Haemoglobin A1c.
End of trial is 26 weeks, Missing data are imputed using last observation carried forward.

2.7.3.6.1-11　ベースラインの年齢（歳）別の投与後 52 週の HbA1c（%）－統計解析－FAS（4183 試験）

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	P-value
HbA1c (%)						
LSMeans						
IDegLira						
<65	197	197	6.06	0.05		
>=65	78	78	6.11	0.08		
IDeg						
<65	183	183	6.77	0.05		
>=65	88	88	6.59	0.07		
Lira						
<65	202	202	6.62	0.05		
>=65	71	71	6.40	0.08		
Change from baseline						
LSMeans						
IDegLira						
<65	197	197	-2.39	0.05		
>=65	78	78	-2.34	0.08		

FAS: Number of subjects in full analysis set, N: Number of subjects contributing to analysis, SE: Standard error of the mean
CI: Confidence interval, ANCOVA: Analysis of covariance, OAD: Oral anti-diabetic drug, HbA1c: Haemoglobin A1c
The response and change from baseline in response after 52 weeks of treatment are analysed using an ANCOVA model with treatment, pre-trial OAD treatment, age at baseline and interaction between treatment and age at baseline as fixed factors, and baseline response as covariate.
Missing data are imputed using last observation carried forward.

HbA1c (%) after 52 weeks of treatment by age (years) at baseline – trial 4183 - statistical analysis - full analysis set

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	P-value
Change from baseline						
LSMeans						
IDeg						
<65	183	183	-1.69	0.05		
>=65	88	88	-1.86	0.07		
Lira						
<65	202	202	-1.84	0.05		
>=65	71	71	-2.05	0.08		
Treatment Contrast						
IDegLira - IDeg						
<65			-0.70		[-0.84 ; -0.56]	
>=65			-0.48		[-0.69 ; -0.27]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.0832
IDegLira - Lira						
<65			-0.55		[-0.69 ; -0.42]	
>=65			-0.29		[-0.51 ; -0.07]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.0481

FAS: Number of subjects in full analysis set, N: Number of subjects contributing to analysis, SE: Standard error of the mean
CI: Confidence interval, ANCOVA: Analysis of covariance, OAD: Oral anti-diabetic drug, HbA1c: Haemoglobin A1c
The response and change from baseline in response after 52 weeks of treatment are analysed using an ANCOVA model with treatment, pre-trial OAD treatment, age at baseline and interaction between treatment and age at baseline as fixed factors, and baseline response as covariate.
Missing data are imputed using last observation carried forward.

2.7.3.6.1-12 ベースラインの年齢（歳）別の投与後 26 週の HbA1c（%）－統計解析－FAS（4184 試験）

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	P-value
HbA1c (%)						
LSMeans						
IDegLira						
<65	75	75	6.63	0.10		
>=65	30	30	6.69	0.16		
IDeg						
<65	85	85	7.90	0.09		
>=65	20	20	8.05	0.18		
Change from baseline						
LSMeans						
IDegLira						
<65	75	75	-1.95	0.10		
>=65	30	30	-1.90	0.16		
IDeg						
<65	85	85	-0.69	0.09		
>=65	20	20	-0.53	0.18		

FAS: Number of subjects in full analysis set, N: Number of subjects contributing to analysis, SE: Standard error of the mean
CI: Confidence interval, ANCOVA: Analysis of covariance, HbA1c: Haemoglobin A1c
The response and change from baseline in response after 26 weeks of treatment are analysed using an ANCOVA model with treatment, pre-trial diabetes treatment, age at baseline and interaction between treatment and age at baseline as fixed factors, and baseline response as covariate.
Missing data are imputed using last observation carried forward.

HbA1c (%) after 26 weeks of treatment by age (years) at baseline – trial 4184 - statistical analysis - full analysis set

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	P-value
Change from baseline						
Treatment Contrast						
IDegLira - IDeg						
<65			-1.27		[-1.52 ; -1.01]	
>=65			-1.36		[-1.83 ; -0.89]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.7223

FAS: Number of subjects in full analysis set, N: Number of subjects contributing to analysis, SE: Standard error of the mean
CI: Confidence interval, ANCOVA: Analysis of covariance, HbA1c: Haemoglobin A1c
The response and change from baseline in response after 26 weeks of treatment are analysed using an ANCOVA model with treatment, pre-trial diabetes treatment, age at baseline and interaction between treatment and age at baseline as fixed factors, and baseline response as covariate.
Missing data are imputed using last observation carried forward.

2.7.3.6.1-13 ベースラインの BMI（kg/m^2）別の HbA1c（%）ー要約ーFAS（4183 試験）

	IDegLira			IDeg			Lira		
	Baseline	End of trial	Absolute Change	Baseline	End of trial	Absolute Change	Baseline	End of trial	Absolute Change
HbA1c (%)									
<25									
N	122	122	122	117	117	117	118	118	118
Mean (SD)	8.43 (1.04)	6.03 (0.62)	-2.40 (1.00)	8.48 (0.98)	6.64 (0.71)	-1.84 (0.99)	8.37 (1.07)	6.48 (0.83)	-1.89 (0.92)
25<= <30									
N	112	112	112	107	107	107	109	109	109
Mean (SD)	8.50 (1.16)	6.06 (0.80)	-2.43 (1.12)	8.71 (1.13)	6.86 (0.85)	-1.85 (0.98)	8.28 (0.96)	6.42 (0.86)	-1.86 (0.88)
>=30									
N	41	41	41	47	47	47	46	46	46
Mean (SD)	8.84 (1.23)	6.37 (0.74)	-2.47 (0.95)	8.23 (0.96)	6.69 (0.84)	-1.54 (1.14)	8.27 (0.84)	6.83 (0.86)	-1.43 (0.94)

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, HbA1c: Haemoglobin A1c.
End of trial is 52 weeks, Missing data are imputed using last observation carried forward.
BMI: Body mass index (kg/m^2) at baseline.

2.7.3.6.1-14 ベースラインの BMI（kg/m^2）別の HbA1c（%）－要約－FAS（4184 試験）

	IDegLira			IDeg		
	Baseline	End of trial	Absolute Change	Baseline	End of trial	Absolute Change
HbA1c (%)						
<25						
N	26	26	26	28	28	28
Mean (SD)	8.36 (0.79)	6.43 (0.83)	-1.93 (0.98)	8.61 (0.87)	8.08 (0.89)	-0.54 (0.86)
25<= <30						
N	64	64	64	53	53	53
Mean (SD)	8.65 (0.93)	6.76 (0.81)	-1.89 (1.07)	8.50 (0.77)	7.82 (1.15)	-0.68 (1.11)
>=30						
N	15	15	15	24	24	24
Mean (SD)	8.85 (0.81)	6.60 (0.67)	-2.25 (0.72)	8.63 (0.79)	7.93 (1.01)	-0.69 (0.83)

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, HbA1c: Haemoglobin A1c.
End of trial is 26 weeks, Missing data are imputed using last observation carried forward.
BMI: Body mass index (kg/m^2) at baseline.

2.7.3.6.1-15 ベースラインの BMI（kg/m^2）別の投与後 52 週の HbA1c（%）ー統計解析ーFAS（4183 試験）

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	P-value
HbA1c (%)						
LSMeans						
IDegLira						
<25	122	122	6.02	0.06		
25<= <30	112	112	6.06	0.07		
>=30	41	41	6.26	0.11		
IDeg						
<25	117	117	6.62	0.06		
25<= <30	107	107	6.77	0.07		
>=30	47	47	6.77	0.10		
Lira						
<25	118	118	6.48	0.06		
25<= <30	109	109	6.50	0.07		
>=30	46	46	6.89	0.10		
Change from baseline						
LSMeans						
IDegLira						
<25	122	122	-2.43	0.06		
25<= <30	112	112	-2.39	0.07		
>=30	41	41	-2.19	0.11		

FAS: Number of subjects in full analysis set, N: Number of subjects contributing to analysis, SE: Standard error of the mean
CI: Confidence interval, ANCOVA: Analysis of covariance, OAD: Oral anti-diabetic drug, HbA1c: Haemoglobin A1c
BMI: Body mass index
The response and change from baseline in response after 52 weeks of treatment are analysed using an ANCOVA model with treatment, pre-trial OAD treatment, BMI at baseline and interaction between treatment and BMI at baseline as fixed factors, and baseline response as covariate.
Missing data are imputed using last observation carried forward.

HbA1c (%) after 52 weeks of treatment by BMI (kg/m^2) at baseline – trial 4183 - statistical analysis - full analysis set

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	P-value
Change from baseline						
LSMeans						
IDeg						
<25	117	117	-1.83	0.06		
25<= <30	107	107	-1.68	0.07		
>=30	47	47	-1.68	0.10		
Lira						
<25	118	118	-1.97	0.06		
25<= <30	109	109	-1.95	0.07		
>=30	46	46	-1.56	0.10		
Treatment Contrast						
IDegLira - IDeg						
<25			-0.60		[-0.78 ; -0.43]	
25<= <30			-0.71		[-0.89 ; -0.52]	
>=30			-0.51		[-0.80 ; -0.22]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.4926
IDegLira - Lira						
<25			-0.46		[-0.63 ; -0.29]	
25<= <30			-0.44		[-0.62 ; -0.26]	
>=30			-0.63		[-0.92 ; -0.34]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.5291

FAS: Number of subjects in full analysis set, N: Number of subjects contributing to analysis, SE: Standard error of the mean
CI: Confidence interval, ANCOVA: Analysis of covariance, OAD: Oral anti-diabetic drug, HbA1c: Haemoglobin A1c
BMI: Body mass index
The response and change from baseline in response after 52 weeks of treatment are analysed using an ANCOVA model with treatment, pre-trial OAD treatment, BMI at baseline and interaction between treatment and BMI at baseline as fixed factors, and baseline response as covariate.
Missing data are imputed using last observation carried forward.

2.7.3.6.1-16 ベースラインの BMI（kg/m^2）別の投与後 26 週の HbA1c（%）ー統計解析ーFAS（4184 試験）

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	P-value
HbA1c (%)						
LSMeans						
IDegLira						
<25	26	26	6.56	0.16		
25<= <30	64	64	6.70	0.10		
>=30	15	15	6.57	0.21		
IDeg						
<25	28	28	8.05	0.16		
25<= <30	53	53	7.85	0.11		
>=30	24	24	7.94	0.17		
Change from baseline						
LSMeans						
IDegLira						
<25	26	26	-2.03	0.16		
25<= <30	64	64	-1.88	0.10		
>=30	15	15	-2.01	0.21		
IDeg						
<25	28	28	-0.53	0.16		
25<= <30	53	53	-0.73	0.11		
>=30	24	24	-0.65	0.17		

FAS: Number of subjects in full analysis set, N: Number of subjects contributing to analysis, SE: Standard error of the mean
CI: Confidence interval, ANCOVA: Analysis of covariance, HbA1c: Haemoglobin A1c, BMI: Body mass index
The response and change from baseline in response after 26 weeks of treatment are analysed using an ANCOVA model with treatment, pre-trial diabetes treatment, BMI at baseline and interaction between treatment and BMI at baseline as fixed factors, and baseline response as covariate.
Missing data are imputed using last observation carried forward.

HbA1c (%) after 26 weeks of treatment by BMI (kg/m^2) at baseline – trial 4184 - statistical analysis - full analysis set

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	P-value
Change from baseline						
Treatment Contrast						
IDegLira - IDeg						
<25			-1.49		[-1.94 ; -1.05]	
25<= <30			-1.15		[-1.46 ; -0.85]	
>=30			-1.36		[-1.90 ; -0.83]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.4387

FAS: Number of subjects in full analysis set, N: Number of subjects contributing to analysis, SE: Standard error of the mean
CI: Confidence interval, ANCOVA: Analysis of covariance, HbA1c: Haemoglobin A1c, BMI: Body mass index
The response and change from baseline in response after 26 weeks of treatment are analysed using an ANCOVA model with treatment, pre-trial diabetes treatment, BMI at baseline and interaction between treatment and BMI at baseline as fixed factors, and baseline response as covariate.
Missing data are imputed using last observation carried forward.

2.7.3.6.1-17 ベースラインの糖尿病罹病期間（年）別の HbA1c（%）ー要約ーFAS（4183 試験）

	IDegLira			IDeg			Lira		
	Baseline	End of trial	Absolute Change	Baseline	End of trial	Absolute Change	Baseline	End of trial	Absolute Change
HbA1c (%)									
<10									
N	179	179	179	159	159	159	167	167	167
Mean (SD)	8.47 (1.10)	6.03 (0.72)	-2.44 (1.01)	8.44 (1.06)	6.68 (0.80)	-1.76 (1.06)	8.23 (0.93)	6.49 (0.84)	-1.74 (0.94)
>=10									
N	96	96	96	112	112	112	106	106	106
Mean (SD)	8.60 (1.16)	6.21 (0.71)	-2.39 (1.09)	8.65 (1.04)	6.80 (0.79)	-1.84 (0.96)	8.45 (1.07)	6.55 (0.88)	-1.90 (0.89)

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, HbA1c: Haemoglobin A1c.
End of trial is 52 weeks, Missing data are imputed using last observation carried forward.

2.7.3.6.1-18　　ベースラインの糖尿病罹病期間（年）別の HbA1c（%）ー 要約ーFAS（4184 試験）

	IDegLira			IDeg		
	Baseline	End of trial	Absolute Change	Baseline	End of trial	Absolute Change
HbA1c (%)						
<10						
N	34	34	34	34	34	34
Mean (SD)	8.70 (0.89)	6.48 (0.68)	-2.21 (0.83)	8.76 (0.82)	7.76 (1.19)	-1.00 (1.09)
>=10						
N	71	71	71	71	71	71
Mean (SD)	8.56 (0.88)	6.74 (0.85)	-1.82 (1.06)	8.46 (0.77)	7.99 (0.98)	-0.47 (0.88)

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, HbA1c: Haemoglobin A1c.
End of trial is 26 weeks, Missing data are imputed using last observation carried forward.

2.7.3.6.1-19　ベースラインの糖尿病罹病期間（年）別の投与後 52 週の HbA1c（%）－統計解析－FAS（4183 試験）

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	P-value
HbA1c (%)						
LSMeans						
IDegLira						
<10	179	179	6.05	0.05		
>=10	96	96	6.13	0.07		
IDeg						
<10	159	159	6.69	0.06		
>=10	112	112	6.74	0.07		
Lira						
<10	167	167	6.57	0.05		
>=10	106	106	6.54	0.07		
Change from baseline						
LSMeans						
IDegLira						
<10	179	179	-2.41	0.05		
>=10	96	96	-2.33	0.07		

FAS: Number of subjects in full analysis set, N: Number of subjects contributing to analysis, SE: Standard error of the mean
CI: Confidence interval, ANCOVA: Analysis of covariance, OAD: Oral anti-diabetic drug, HbA1c: Haemoglobin A1c
The response and change from baseline in response after 52 weeks of treatment are analysed using an ANCOVA model with treatment, pre-trial OAD treatment, duration of diabetes at baseline and interaction between treatment and duration of diabetes at baseline as fixed factors, and baseline response as covariate.
Missing data are imputed using last observation carried forward.

HbA1c (%) after 52 weeks of treatment by duration of diabetes (years) at baseline – trial 4183 - statistical analysis - full analysis set

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	P-value
Change from baseline						
LSMeans						
IDeg						
<10	159	159	-1.77	0.06		
>=10	112	112	-1.71	0.07		
Lira						
<10	167	167	-1.88	0.05		
>=10	106	106	-1.91	0.07		
Treatment Contrast						
IDegLira - IDeg						
<10			-0.64		[-0.79 ; -0.49]	
>=10			-0.61		[-0.80 ; -0.42]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.8394
IDegLira - Lira						
<10			-0.53		[-0.67 ; -0.38]	
>=10			-0.41		[-0.61 ; -0.22]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.3651

FAS: Number of subjects in full analysis set, N: Number of subjects contributing to analysis, SE: Standard error of the mean
CI: Confidence interval, ANCOVA: Analysis of covariance, OAD: Oral anti-diabetic drug, HbA1c: Haemoglobin A1c
The response and change from baseline in response after 52 weeks of treatment are analysed using an ANCOVA model with treatment, pre-trial OAD treatment, duration of diabetes at baseline and interaction between treatment and duration of diabetes at baseline as fixed factors, and baseline response as covariate.
Missing data are imputed using last observation carried forward.

2.7.3.6.1-20　ベースラインの糖尿病罹病期間（年）別の投与後 26 週の HbA1c（%）－統計解析－FAS（4184 試験）

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	P-value
HbA1c (%)						
LSMeans						
IDegLira						
<10	34	34	6.48	0.14		
>=10	71	71	6.73	0.10		
IDeg						
<10	34	34	7.74	0.14		
>=10	71	71	8.01	0.10		
Change from baseline						
LSMeans						
IDegLira						
<10	34	34	-2.10	0.14		
>=10	71	71	-1.86	0.10		
IDeg						
<10	34	34	-0.84	0.14		
>=10	71	71	-0.57	0.10		

FAS: Number of subjects in full analysis set, N: Number of subjects contributing to analysis, SE: Standard error of the mean
CI: Confidence interval, ANCOVA: Analysis of covariance, HbA1c: Haemoglobin A1c
The response and change from baseline in response after 26 weeks of treatment are analysed using an ANCOVA model with treatment, pre-trial diabetes treatment, duration of diabetes at baseline and interaction between treatment and duration of diabetes at baseline as fixed factors, and baseline response as covariate.
Missing data are imputed using last observation carried forward.

HbA1c (%) after 26 weeks of treatment by duration of diabetes (years) at baseline – trial 4184 - statistical analysis - full analysis set

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	P-value
Change from baseline						
Treatment Contrast						
IDegLira - IDeg						
<10			-1.26		[-1.65 ; -0.87]	
>=10			-1.29		[-1.56 ; -1.02]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.9131

FAS: Number of subjects in full analysis set, N: Number of subjects contributing to analysis, SE: Standard error of the mean
CI: Confidence interval, ANCOVA: Analysis of covariance, HbA1c: Haemoglobin A1c
The response and change from baseline in response after 26 weeks of treatment are analysed using an ANCOVA model with treatment, pre-trial diabetes treatment, duration of diabetes at baseline and interaction between treatment and duration of diabetes at baseline as fixed factors, and baseline response as covariate.
Missing data are imputed using last observation carried forward.

2.7.3.6.1-21 ベースラインの腎機能別の HbA1c（%）ー要約ーFAS（4183 試験）

	IDegLira			IDeg			Lira		
	Baseline	End of trial	Absolute Change	Baseline	End of trial	Absolute Change	Baseline	End of trial	Absolute Change
HbA1c (%)									
Normal function									
N	24	24	24	20	20	20	23	23	23
Mean (SD)	8.68 (1.21)	6.25 (0.95)	-2.42 (1.01)	8.74 (1.12)	7.10 (1.17)	-1.64 (1.55)	8.17 (0.81)	6.32 (0.65)	-1.85 (0.94)
Mild impairment									
N	251	251	251	251	251	251	250	250	250
Mean (SD)	8.50 (1.11)	6.08 (0.69)	-2.42 (1.04)	8.51 (1.05)	6.70 (0.75)	-1.81 (0.96)	8.33 (1.00)	6.53 (0.87)	-1.80 (0.92)

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, HbA1c: Haemoglobin A1c.
End of trial is 52 weeks, Missing data are imputed using last observation carried forward.
Renal function: [normal function: eGFR >= 90 mL/min/1.73 m2; mild impairment: eGFR >= 60 - < 90 mL/min/1.73 m2].

nn9068/nn9068-exploratory/lsueot011_20180717_er
17JUL2018:13:58:04 - t_sum_hba1c_4183.sas/t_sum_hba1c_renal_4183.txt

2.7.3.6.1-22　　ベースラインの腎機能別の HbA1c（%）－要約－FAS（4184 試験）

	IDegLira			IDeg		
	Baseline	End of trial	Absolute Change	Baseline	End of trial	Absolute Change
HbA1c (%)						
Normal function						
N	12	12	12	12	12	12
Mean (SD)	8.94 (0.69)	7.03 (0.97)	-1.91 (1.15)	8.35 (0.62)	7.40 (1.04)	-0.95 (1.02)
Mild impairment						
N	93	93	93	93	93	93
Mean (SD)	8.56 (0.90)	6.61 (0.77)	-1.95 (0.99)	8.59 (0.81)	7.98 (1.04)	-0.61 (0.97)

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, HbA1c: Haemoglobin A1c.
End of trial is 26 weeks, Missing data are imputed using last observation carried forward.
Renal function: [normal function: eGFR >= 90 mL/min/1.73 m2;
mild impairment: eGFR >= 60 - < 90 mL/min/1.73 m2].

2.7.3.6.1-23　ベースラインの腎機能別の投与後 52 週の HbA1c（%）－統計解析－FAS（4183 試験）

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	P-value
HbA1c (%)						
LSMeans						
IDegLira						
Normal function	24	24	6.22	0.14		
Mild impairment	251	251	6.06	0.04		
IDeg						
Normal function	20	20	7.03	0.16		
Mild impairment	251	251	6.68	0.04		
Lira						
Normal function	23	23	6.44	0.15		
Mild impairment	250	250	6.57	0.04		
Change from baseline						
LSMeans						
IDegLira						
Normal function	24	24	-2.23	0.14		
Mild impairment	251	251	-2.39	0.04		

FAS: Number of subjects in full analysis set, N: Number of subjects contributing to analysis, SE: Standard error of the mean
CI: Confidence interval, ANCOVA: Analysis of covariance, OAD: Oral anti-diabetic drug, HbA1c: Haemoglobin A1c
The response and change from baseline in response after 52 weeks of treatment are analysed using an ANCOVA model with treatment, pre-trial OAD treatment, renal function at baseline and interaction between treatment and renal function at baseline as fixed factors, and baseline response as covariate.
Missing data are imputed using last observation carried forward.
Renal function: [normal function: eGFR >= 90 mL/min/1.73 m2; mild impairment: eGFR >= 60 - < 90 mL/min/1.73 m2]

HbA1c (%) after 52 weeks of treatment by renal function at baseline – trial 4183 - statistical analysis - full analysis set

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	P-value
Change from baseline						
LSMeans						
IDeg						
Normal function	20	20	-1.42	0.16		
Mild impairment	251	251	-1.77	0.04		
Lira						
Normal function	23	23	-2.02	0.15		
Mild impairment	250	250	-1.88	0.04		
Treatment Contrast						
IDegLira - IDeg						
Normal function			-0.81		[-1.22 ; -0.40]	
Mild impairment			-0.62		[-0.74 ; -0.50]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.3943
IDegLira - Lira						
Normal function			-0.21		[-0.61 ; 0.19]	
Mild impairment			-0.51		[-0.63 ; -0.39]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.1609

FAS: Number of subjects in full analysis set, N: Number of subjects contributing to analysis, SE: Standard error of the mean
CI: Confidence interval, ANCOVA: Analysis of covariance, OAD: Oral anti-diabetic drug, HbA1c: Haemoglobin A1c
The response and change from baseline in response after 52 weeks of treatment are analysed using an ANCOVA model with treatment, pre-trial OAD treatment, renal function at baseline and interaction between treatment and renal function at baseline as fixed factors, and baseline response as covariate.
Missing data are imputed using last observation carried forward.
Renal function: [normal function: eGFR >= 90 mL/min/1.73 m2; mild impairment: eGFR >= 60 - < 90 mL/min/1.73 m2]

2.7.3.6.1-24　ベースラインの腎機能別の投与後 26 週の HbA1c（%）ー統計解析ーFAS（4184 試験）

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	P-value
HbA1c (%)						
LSMeans						
IDegLira						
Normal function	12	12	6.87	0.24		
Mild impairment	93	93	6.62	0.08		
IDeg						
Normal function	12	12	7.56	0.24		
Mild impairment	93	93	7.97	0.08		
Change from baseline						
LSMeans						
IDegLira						
Normal function	12	12	-1.72	0.24		
Mild impairment	93	93	-1.97	0.08		
IDeg						
Normal function	12	12	-1.03	0.24		
Mild impairment	93	93	-0.61	0.08		

FAS: Number of subjects in full analysis set, N: Number of subjects contributing to analysis, SE: Standard error of the mean
CI: Confidence interval, ANCOVA: Analysis of covariance, HbA1c: Haemoglobin A1c
The response and change from baseline in response after 26 weeks of treatment are analysed using an ANCOVA model with treatment, pre-trial diabetes treatment, renal function at baseline and interaction between treatment and renal function at baseline as fixed factors, and baseline response as covariate.
Missing data are imputed using last observation carried forward.
Renal function: [normal function: eGFR >= 90 mL/min/1.73 m2; mild impairment: eGFR >= 60 - < 90 mL/min/1.73 m2]

HbA1c (%) after 26 weeks of treatment by renal function at baseline – trial 4184 - statistical analysis - full analysis set

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	P-value
Change from baseline						
Treatment Contrast						
IDegLira - IDeg						
Normal function			-0.69		[-1.35 ; -0.03]	
Mild impairment			-1.35		[-1.59 ; -1.12]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.0640

FAS: Number of subjects in full analysis set, N: Number of subjects contributing to analysis, SE: Standard error of the mean
CI: Confidence interval, ANCOVA: Analysis of covariance, HbA1c: Haemoglobin A1c
The response and change from baseline in response after 26 weeks of treatment are analysed using an ANCOVA model with treatment, pre-trial diabetes treatment, renal function at baseline and interaction between treatment and renal function at baseline as fixed factors, and baseline response as covariate.
Missing data are imputed using last observation carried forward.
Renal function: [normal function: eGFR >= 90 mL/min/1.73 m2; mild impairment: eGFR >= 60 - < 90 mL/min/1.73 m2]

2.7.3.6.1-25 ベースラインの肝機能別の HbA1c（%）ー要約ーFAS（4183 試験）

	IDegLira			IDeg			Lira		
	Baseline	End of trial	Absolute Change	Baseline	End of trial	Absolute Change	Baseline	End of trial	Absolute Change
HbA1c (%)									
Normal									
N	226	226	226	222	222	222	213	213	213
Mean (SD)	8.48 (1.10)	6.08 (0.69)	-2.39 (1.03)	8.52 (1.05)	6.69 (0.77)	-1.83 (0.94)	8.31 (0.99)	6.50 (0.78)	-1.81 (0.88)
Impairment									
N	49	49	49	49	49	49	60	60	60
Mean (SD)	8.70 (1.21)	6.16 (0.85)	-2.54 (1.08)	8.57 (1.06)	6.91 (0.89)	-1.65 (1.30)	8.34 (1.00)	6.59 (1.10)	-1.76 (1.07)

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, HbA1c: Haemoglobin A1c.
End of trial is 52 weeks, Missing data are imputed using last observation carried forward.
Hepatic function: [normal: baseline levels of both transaminases (ALT and AST) are equal to the upper limit of normal range or lower;
impairment: Baseline levels of one or both transaminases (ALT and AST) are more than the upper limit of normal range].

2.7.3.6.1-26 ベースラインの肝機能別の HbA1c（%）－要約－FAS（4184 試験）

	IDegLira			IDeg		
	Baseline	End of trial	Absolute Change	Baseline	End of trial	Absolute Change
HbA1c (%)						
Normal						
N	79	79	79	88	88	88
Mean (SD)	8.54 (0.89)	6.65 (0.81)	-1.89 (1.03)	8.49 (0.78)	7.88 (1.05)	-0.61 (0.99)
Impairment						
N	26	26	26	17	17	17
Mean (SD)	8.80 (0.86)	6.67 (0.81)	-2.13 (0.92)	8.95 (0.78)	8.12 (1.08)	-0.83 (0.95)

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, HbA1c: Haemoglobin A1c.
End of trial is 26 weeks, Missing data are imputed using last observation carried forward.
Hepatic function: [normal: baseline levels of both transaminases (ALT and AST) are equal to the upper limit of normal range or lower; impairment: Baseline levels of one or both transaminases (ALT and AST) are more than the upper limit of normal range].

2.7.3.6.1-27　ベースラインの肝機能別の投与後 52 週の HbA1c（%）ー統計解析ーFAS（4183 試験）

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	P-value
HbA1c (%)						
LSMeans						
IDegLira						
Normal	226	226	6.07	0.05		
Impairment	49	49	6.09	0.10		
IDeg						
Normal	222	222	6.67	0.05		
Impairment	49	49	6.86	0.10		
Lira						
Normal	213	213	6.55	0.05		
Impairment	60	60	6.60	0.09		
Change from baseline						
LSMeans						
IDegLira						
Normal	226	226	-2.38	0.05		
Impairment	49	49	-2.36	0.10		

FAS: Number of subjects in full analysis set, N: Number of subjects contributing to analysis, SE: Standard error of the mean
CI: Confidence interval, ANCOVA: Analysis of covariance, OAD: Oral anti-diabetic drug, HbA1c: Haemoglobin A1c
The response and change from baseline in response after 52 weeks of treatment are analysed using an ANCOVA model with treatment, pre-trial OAD treatment, hepatic function at baseline and interaction between treatment and hepatic function at baseline as fixed factors, and baseline response as covariate.
Missing data are imputed using last observation carried forward.
Hepatic function: [normal: baseline levels of both transaminases (ALT and AST) are equal to the upper limit of normal range or lower; impairment: Baseline levels of one or both transaminases (ALT and AST) are more than the upper limit of normal range]

HbA1c (%) after 52 weeks of treatment by hepatic function at baseline – trial 4183 - statistical analysis - full analysis set

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	P-value
Change from baseline						
LSMeans						
IDeg						
Normal	222	222	-1.78	0.05		
Impairment	49	49	-1.59	0.10		
Lira						
Normal	213	213	-1.91	0.05		
Impairment	60	60	-1.85	0.09		
Treatment Contrast						
IDegLira - IDeg						
Normal			-0.60		[-0.73 ; -0.47]	
Impairment			-0.77		[-1.05 ; -0.50]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.2679
IDegLira - Lira						
Normal			-0.48		[-0.61 ; -0.35]	
Impairment			-0.51		[-0.78 ; -0.25]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.7941

FAS: Number of subjects in full analysis set, N: Number of subjects contributing to analysis, SE: Standard error of the mean
CI: Confidence interval, ANCOVA: Analysis of covariance, OAD: Oral anti-diabetic drug, HbA1c: Haemoglobin A1c
The response and change from baseline in response after 52 weeks of treatment are analysed using an ANCOVA model with treatment, pre-trial OAD treatment, hepatic function at baseline and interaction between treatment and hepatic function at baseline as fixed factors, and baseline response as covariate.
Missing data are imputed using last observation carried forward.
Hepatic function: [normal: baseline levels of both transaminases (ALT and AST) are equal to the upper limit of normal range or lower; impairment: Baseline levels of one or both transaminases (ALT and AST) are more than the upper limit of normal range]

2.7.3.6.1-28　ベースラインの肝機能別の投与後 26 週の HbA1c（%）－統計解析－FAS（4184 試験）

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	P-value
HbA1c (%)						
LSMeans						
IDegLira						
Normal	79	79	6.65	0.09		
Impairment	26	26	6.63	0.16		
IDeg						
Normal	88	88	7.93	0.09		
Impairment	17	17	7.93	0.20		
Change from baseline						
LSMeans						
IDegLira						
Normal	79	79	-1.93	0.09		
Impairment	26	26	-1.96	0.16		
IDeg						
Normal	88	88	-0.66	0.09		
Impairment	17	17	-0.66	0.20		

FAS: Number of subjects in full analysis set, N: Number of subjects contributing to analysis, SE: Standard error of the mean
CI: Confidence interval, ANCOVA: Analysis of covariance, HbA1c: Haemoglobin A1c
The response and change from baseline in response after 26 weeks of treatment are analysed using an ANCOVA model with treatment, pre-trial diabetes treatment, hepatic function at baseline and interaction between treatment and hepatic function at baseline as fixed factors, and baseline response as covariate.
Missing data are imputed using last observation carried forward.
Hepatic function: [normal: baseline levels of both transaminases (ALT and AST) are equal to the upper limit of normal range or lower; impairment: Baseline levels of one or both transaminases (ALT and AST) are more than the upper limit of normal range]

HbA1c (%) after 26 weeks of treatment by hepatic function at baseline – trial 4184 - statistical analysis - full analysis set

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	P-value
Change from baseline						
Treatment Contrast						
IDegLira - IDeg						
Normal			-1.27		[-1.52 ; -1.02]	
Impairment			-1.30		[-1.81 ; -0.79]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.9267

FAS: Number of subjects in full analysis set, N: Number of subjects contributing to analysis, SE: Standard error of the mean
CI: Confidence interval, ANCOVA: Analysis of covariance, HbA1c: Haemoglobin A1c
The response and change from baseline in response after 26 weeks of treatment are analysed using an ANCOVA model with treatment, pre-trial diabetes treatment, hepatic function at baseline and interaction between treatment and hepatic function at baseline as fixed factors, and baseline response as covariate.
Missing data are imputed using last observation carried forward.
Hepatic function: [normal: baseline levels of both transaminases (ALT and AST) are equal to the upper limit of normal range or lower; impairment: Baseline levels of one or both transaminases (ALT and AST) are more than the upper limit of normal range]

2.7.3.6.1-29 前治療の経口糖尿病薬別の HbA1c（%）ー要約ーFAS（4183 試験）

	IDegLira			IDeg			Lira		
	Baseline	End of trial	Absolute Change	Baseline	End of trial	Absolute Change	Baseline	End of trial	Absolute Change
HbA1c (%)									
Metformin									
N	47	47	47	46	46	46	47	47	47
Mean (SD)	8.31 (1.17)	6.00 (0.61)	-2.31 (1.10)	8.51 (1.01)	6.63 (0.78)	-1.88 (0.91)	8.30 (0.90)	6.21 (0.56)	-2.09 (0.98)
Alpha-glucosidase inhibitor									
N	41	41	41	40	40	40	41	41	41
Mean (SD)	8.30 (1.02)	5.95 (0.58)	-2.34 (1.01)	8.43 (1.03)	6.53 (0.77)	-1.90 (1.12)	8.30 (1.05)	6.41 (0.88)	-1.90 (1.09)
Thiazolidinedione									
N	43	43	43	43	43	43	42	42	42
Mean (SD)	8.56 (1.21)	5.73 (0.47)	-2.83 (1.10)	8.47 (1.07)	6.63 (0.66)	-1.83 (0.99)	8.15 (0.94)	6.30 (0.72)	-1.84 (0.80)
Sulphonylurea									
N	43	43	43	42	42	42	42	42	42
Mean (SD)	8.78 (1.15)	6.38 (0.77)	-2.40 (0.99)	9.01 (1.06)	6.96 (0.83)	-2.05 (0.91)	8.44 (1.08)	6.87 (0.94)	-1.56 (0.93)
Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors									
N	61	61	61	61	61	61	61	61	61
Mean (SD)	8.48 (1.08)	6.19 (0.66)	-2.29 (0.93)	8.27 (0.97)	6.75 (0.76)	-1.52 (0.98)	8.33 (0.91)	6.60 (0.95)	-1.74 (0.89)
Glinide									
N	40	40	40	39	39	39	40	40	40
Mean (SD)	8.73 (1.06)	6.30 (0.98)	-2.42 (1.08)	8.59 (1.10)	6.88 (0.93)	-1.71 (1.16)	8.38 (1.11)	6.71 (0.86)	-1.67 (0.76)

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, HbA1c: Haemoglobin A1c.
End of trial is 52 weeks, Missing data are imputed using last observation carried forward.
OAD: Oral anti-diabetic drug.

2.7.3.6.1-30　前治療の経口糖尿病薬別の投与後 52 週の HbA1c（%）－統計解析－FAS（4183 試験）

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	P-value
HbA1c (%)						
LSMeans						
IDegLira						
Metformin	47	47	6.05	0.10		
Alpha-glucosidase inhibitor	41	41	6.01	0.11		
Thiazolidinedione	43	43	5.69	0.11		
Sulphonylurea	43	43	6.27	0.11		
Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors	61	61	6.18	0.09		
Glinide	40	40	6.21	0.11		
IDeg						
Metformin	46	46	6.61	0.10		
Alpha-glucosidase inhibitor	40	40	6.54	0.11		
Thiazolidinedione	43	43	6.63	0.11		
Sulphonylurea	42	42	6.77	0.11		
Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors	61	61	6.81	0.09		
Glinide	39	39	6.84	0.11		
Lira						
Metformin	47	47	6.26	0.10		
Alpha-glucosidase inhibitor	41	41	6.46	0.11		
Thiazolidinedione	42	42	6.41	0.11		
Sulphonylurea	42	42	6.88	0.11		
Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors	61	61	6.64	0.09		
Glinide	40	40	6.74	0.11		

FAS: Number of subjects in full analysis set, N: Number of subjects contributing to analysis, SE: Standard error of the mean
CI: Confidence interval, ANCOVA: Analysis of covariance, OAD: Oral anti-diabetic drug, HbA1c: Haemoglobin A1c
The response and change from baseline in response after 52 weeks of treatment are analysed using an ANCOVA model with treatment, pre-trial OAD treatment and interaction between treatment and pre-trial OAD treatment as fixed factors, and baseline response as covariate.
Missing data are imputed using last observation carried forward.

HbA1c (%) after 52 weeks of treatment by pre-trial OAD treatment – trial 4183 - statistical analysis - full analysis set

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	P-value
Change from baseline						
LSMeans						
IDegLira						
Metformin	47	47	-2.40	0.10		
Alpha-glucosidase inhibitor	41	41	-2.45	0.11		
Thiazolidinedione	43	43	-2.76	0.11		
Sulphonylurea	43	43	-2.18	0.11		
Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors	61	61	-2.27	0.09		
Glinide	40	40	-2.24	0.11		
IDeg						
Metformin	46	46	-1.84	0.10		
Alpha-glucosidase inhibitor	40	40	-1.91	0.11		
Thiazolidinedione	43	43	-1.83	0.11		
Sulphonylurea	42	42	-1.68	0.11		
Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors	61	61	-1.64	0.09		
Glinide	39	39	-1.62	0.11		
Lira						
Metformin	47	47	-2.19	0.10		
Alpha-glucosidase inhibitor	41	41	-1.99	0.11		
Thiazolidinedione	42	42	-2.05	0.11		
Sulphonylurea	42	42	-1.57	0.11		
Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors	61	61	-1.82	0.09		
Glinide	40	40	-1.72	0.11		

FAS: Number of subjects in full analysis set, N: Number of subjects contributing to analysis, SE: Standard error of the mean
CI: Confidence interval, ANCOVA: Analysis of covariance, OAD: Oral anti-diabetic drug, HbA1c: Haemoglobin A1c
The response and change from baseline in response after 52 weeks of treatment are analysed using an ANCOVA model with treatment, pre-trial OAD treatment and interaction between treatment and pre-trial OAD treatment as fixed factors, and baseline response as covariate.
Missing data are imputed using last observation carried forward.

HbA1c (%) after 52 weeks of treatment by pre-trial OAD treatment – trial 4183 - statistical analysis - full analysis set

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	P-value
Change from baseline						
Treatment Contrast						
IDegLira - IDeg						
Metformin			-0.56		[-0.85 ; -0.28]	
Alpha-glucosidase inhibitor			-0.53		[-0.84 ; -0.23]	
Thiazolidinedione			-0.93		[-1.23 ; -0.64]	
Sulphonylurea			-0.50		[-0.79 ; -0.20]	
Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors			-0.63		[-0.88 ; -0.39]	
Glinide			-0.63		[-0.93 ; -0.32]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.3591
IDegLira - Lira						
Metformin			-0.21		[-0.49 ; 0.07]	
Alpha-glucosidase inhibitor			-0.45		[-0.75 ; -0.15]	
Thiazolidinedione			-0.71		[-1.01 ; -0.42]	
Sulphonylurea			-0.60		[-0.90 ; -0.31]	
Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors			-0.46		[-0.70 ; -0.21]	
Glinide			-0.52		[-0.83 ; -0.22]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.2416

FAS: Number of subjects in full analysis set, N: Number of subjects contributing to analysis, SE: Standard error of the mean
CI: Confidence interval, ANCOVA: Analysis of covariance, OAD: Oral anti-diabetic drug, HbA1c: Haemoglobin A1c
The response and change from baseline in response after 52 weeks of treatment are analysed using an ANCOVA model with treatment, pre-trial OAD treatment and interaction between treatment and pre-trial OAD treatment as fixed factors, and baseline response as covariate.
Missing data are imputed using last observation carried forward.

2.7.3.6.1-31 前治療の糖尿病治療別の HbA1c（%）ー 要約ーFAS（4184 試験）

	IDegLira			IDeg		
	Baseline	End of trial	Absolute Change	Baseline	End of trial	Absolute Change
HbA1c (%)						
Metformin and basal insulin						
N	46	46	46	46	46	46
Mean (SD)	8.83 (0.94)	6.50 (0.63)	-2.33 (0.79)	8.70 (0.82)	7.61 (1.08)	-1.10 (0.84)
Metformin, basal insulin and one other OAD						
N	20	20	20	21	21	21
Mean (SD)	8.76 (0.87)	6.96 (0.83)	-1.80 (0.94)	8.65 (0.89)	8.11 (0.89)	-0.54 (0.98)
Metformin and pre-mix/combination insulin						
N	26	26	26	25	25	25
Mean (SD)	8.12 (0.66)	6.40 (0.67)	-1.72 (0.98)	8.41 (0.65)	8.12 (0.88)	-0.30 (0.90)
Metformin, pre-mix/combination insulin and one other OAD						
N	13	13	13	13	13	13
Mean (SD)	8.55 (0.79)	7.25 (1.13)	-1.31 (1.37)	8.19 (0.73)	8.29 (1.29)	0.10 (0.89)

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, HbA1c: Haemoglobin A1c.
End of trial is 26 weeks, Missing data are imputed using last observation carried forward.
OAD: Oral anti-diabetic drug.

2.7.3.6.1-32　前治療の糖尿病治療別の投与後 26 週の HbA1c（%）－統計解析－FAS（4184 試験）

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	P-value
HbA1c (%)						
LSMeans						
IDegLira						
Metformin and basal insulin	46	46	6.39	0.12		
Metformin, basal insulin and one other OAD	20	20	6.88	0.18		
Metformin and pre-mix/combination insulin	26	26	6.62	0.16		
Metformin, pre-mix/combination insulin and one other OAD	13	13	7.26	0.23		
IDeg						
Metformin and basal insulin	46	46	7.55	0.12		
Metformin, basal insulin and one other OAD	21	21	8.08	0.18		
Metformin and pre-mix/combination insulin	25	25	8.20	0.16		
Metformin, pre-mix/combination insulin and one other OAD	13	13	8.48	0.23		
Change from baseline						
LSMeans						
IDegLira						
Metformin and basal insulin	46	46	-2.20	0.12		
Metformin, basal insulin and one other OAD	20	20	-1.71	0.18		
Metformin and pre-mix/combination insulin	26	26	-1.96	0.16		
Metformin, pre-mix/combination insulin and one other OAD	13	13	-1.32	0.23		

FAS: Number of subjects in full analysis set, N: Number of subjects contributing to analysis, SE: Standard error of the mean
CI: Confidence interval, ANCOVA: Analysis of covariance, HbA1c: Haemoglobin A1c, OAD: Oral anti-diabetic drug
The response and change from baseline in response after 26 weeks of treatment are analysed using an ANCOVA model with treatment, pre-trial diabetes treatment and interaction between treatment and pre-trial diabetes treatment as fixed factors, and baseline response as covariate.
Missing data are imputed using last observation carried forward.

HbA1c (%) after 26 weeks of treatment by pre-trial diabetes treatment – trial 4184 - statistical analysis - full analysis set

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	P-value
Change from baseline						
LSMeans						
IDeg						
Metformin and basal insulin	46	46	-1.03	0.12		
Metformin, basal insulin and one other OAD	21	21	-0.50	0.18		
Metformin and pre-mix/combination insulin	25	25	-0.39	0.16		
Metformin, pre-mix/combination insulin and one other OAD	13	13	-0.11	0.23		
Treatment Contrast						
IDegLira - IDeg						
Metformin and basal insulin			-1.16		[-1.50 ; -0.83]	
Metformin, basal insulin and one other OAD			-1.21		[-1.71 ; -0.70]	
Metformin and pre-mix/combination insulin			-1.58		[-2.03 ; -1.12]	
Metformin, pre-mix/combination insulin and one other OAD			-1.22		[-1.85 ; -0.58]	
Test for treatment by subgroup interaction						0.5229

FAS: Number of subjects in full analysis set, N: Number of subjects contributing to analysis, SE: Standard error of the mean
CI: Confidence interval, ANCOVA: Analysis of covariance, HbA1c: Haemoglobin A1c, OAD: Oral anti-diabetic drug
The response and change from baseline in response after 26 weeks of treatment are analysed using an ANCOVA model with treatment, pre-trial diabetes treatment and interaction between treatment and pre-trial diabetes treatment as fixed factors, and baseline response as covariate.
Missing data are imputed using last observation carried forward.

2.7.3.6.1-33 事後調査来院時の抗インスリン抗体価が閾値を超えていた被験者におけるベースライン及び投与終了時の HbA1c（%）ー要約ーFAS（4183 試験）

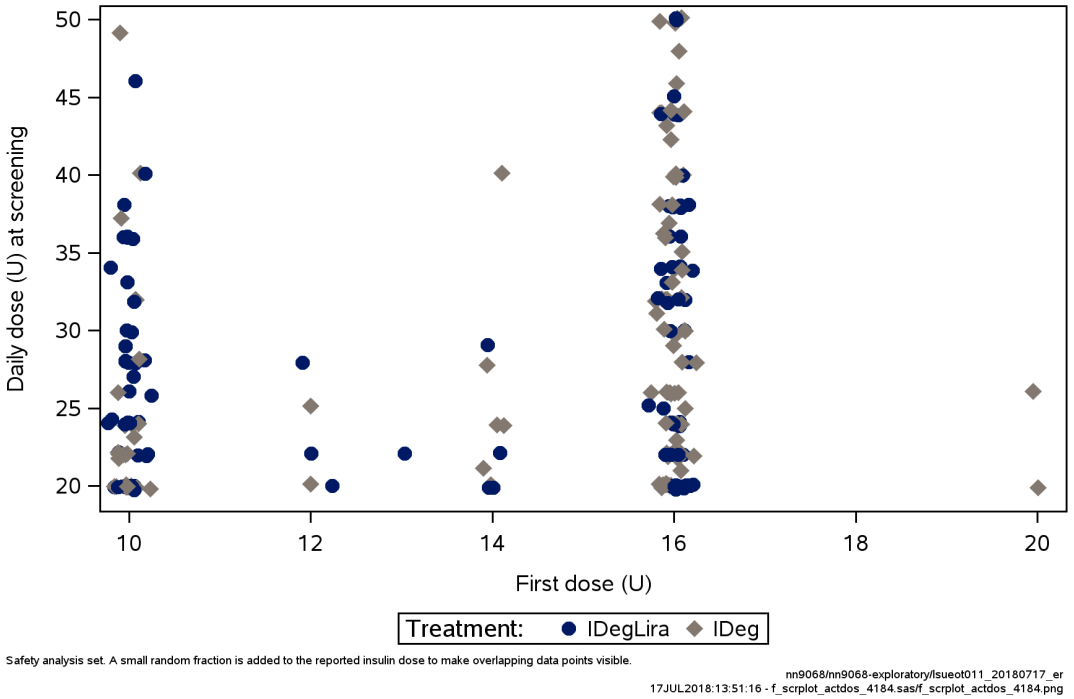
	Week	Descriptive statistics	IDegLira	IDeg
Number of subjects			116	46
HbA1c (%)	Baseline	N	116	46
		Mean (SD)	8.59 (1.22)	8.73 (1.03)
		Median	8.30	8.95
		Min;Max	6.80;11.20	6.90;11.00
	52 weeks	N	116	46
		Mean (SD)	6.05 (0.74)	6.73 (0.96)
		Median	5.90	6.50
		Min;Max	4.90; 9.00	5.40; 9.50
Change in HbA1c (%)	52 weeks	N	116	46
		Mean (SD)	-2.54 (1.08)	-2.00 (0.99)
		Median	-2.50	-1.90
		Min;Max	-5.60; 0.20	-5.00;-0.20

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, HbA1c: Haemoglobin A1c.
Thresholds are 0.6% B/T for insulin degludec specific antibodies and 0.7% B/T for antibodies cross reacting to human insulin.
The thresholds are derived as the 95% percentile taken from the distribution of antibody values in a population of 150 healthy subjects.
Last observation carry forward imputed data.

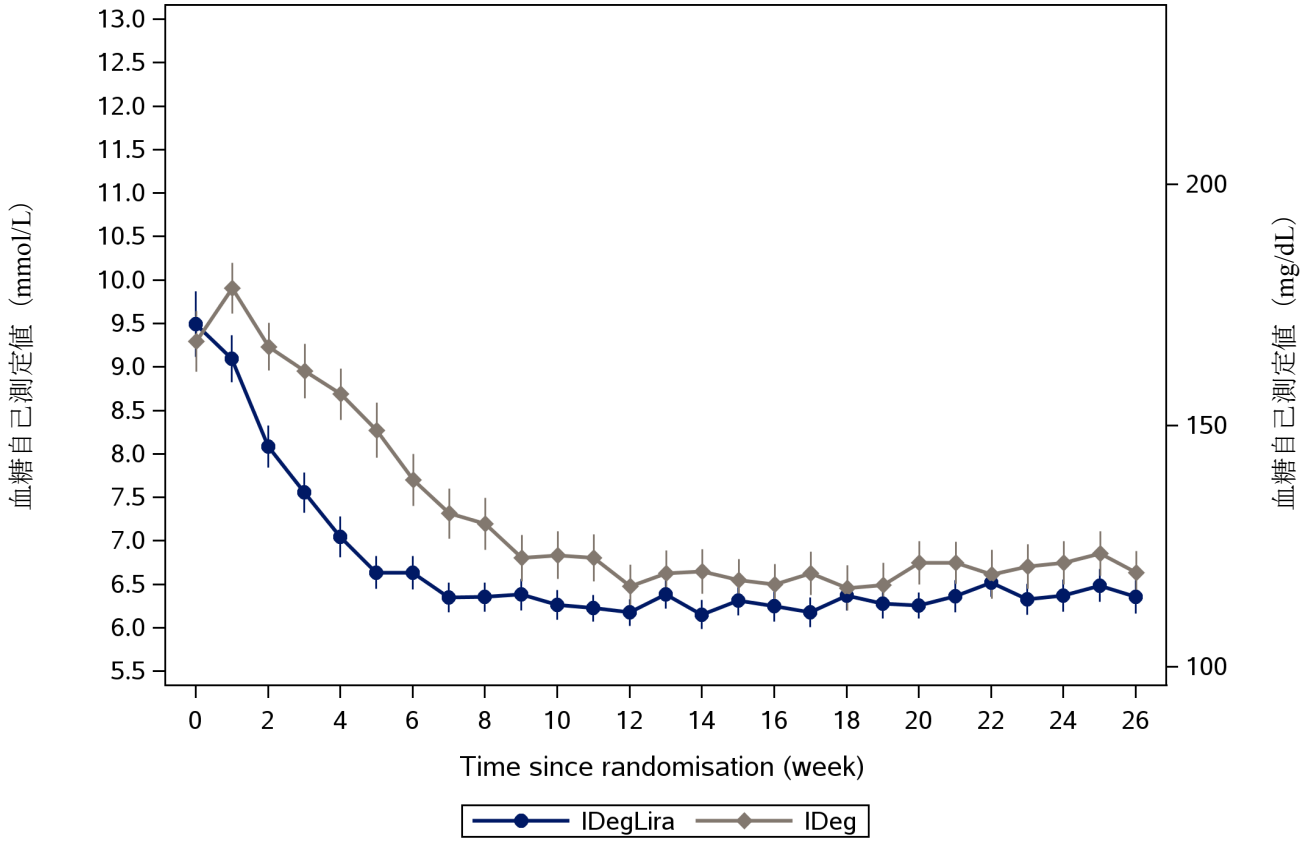
2.7.3.6.1-34 事後調査来院時に抗リラグルチド抗体が陽性であった被験者におけるベースライン及び投与終了時の HbA1c（%）－要約－ FAS（4183 試験）

	Week	Descriptive statistics	IDegLira	Lira
Number of subjects			47	68
HbA1c (%)	Baseline	N	47	68
		Mean (SD)	8.54 (1.09)	8.16 (0.88)
		Median	8.30	8.05
		Min;Max	7.00;11.00	6.80;10.90
	52 weeks	N	47	68
		Mean (SD)	6.20 (0.73)	6.31 (0.70)
		Median	6.10	6.20
		Min;Max	4.90; 7.90	5.00; 8.60
Change in HbA1c (%)	52 weeks	N	47	68
		Mean (SD)	-2.33 (0.98)	-1.84 (0.75)
		Median	-2.20	-1.70
		Min;Max	-4.60;-0.80	-3.90;-0.70

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, HbA1c: Haemoglobin A1c.
Last observation carry forward imputed data.

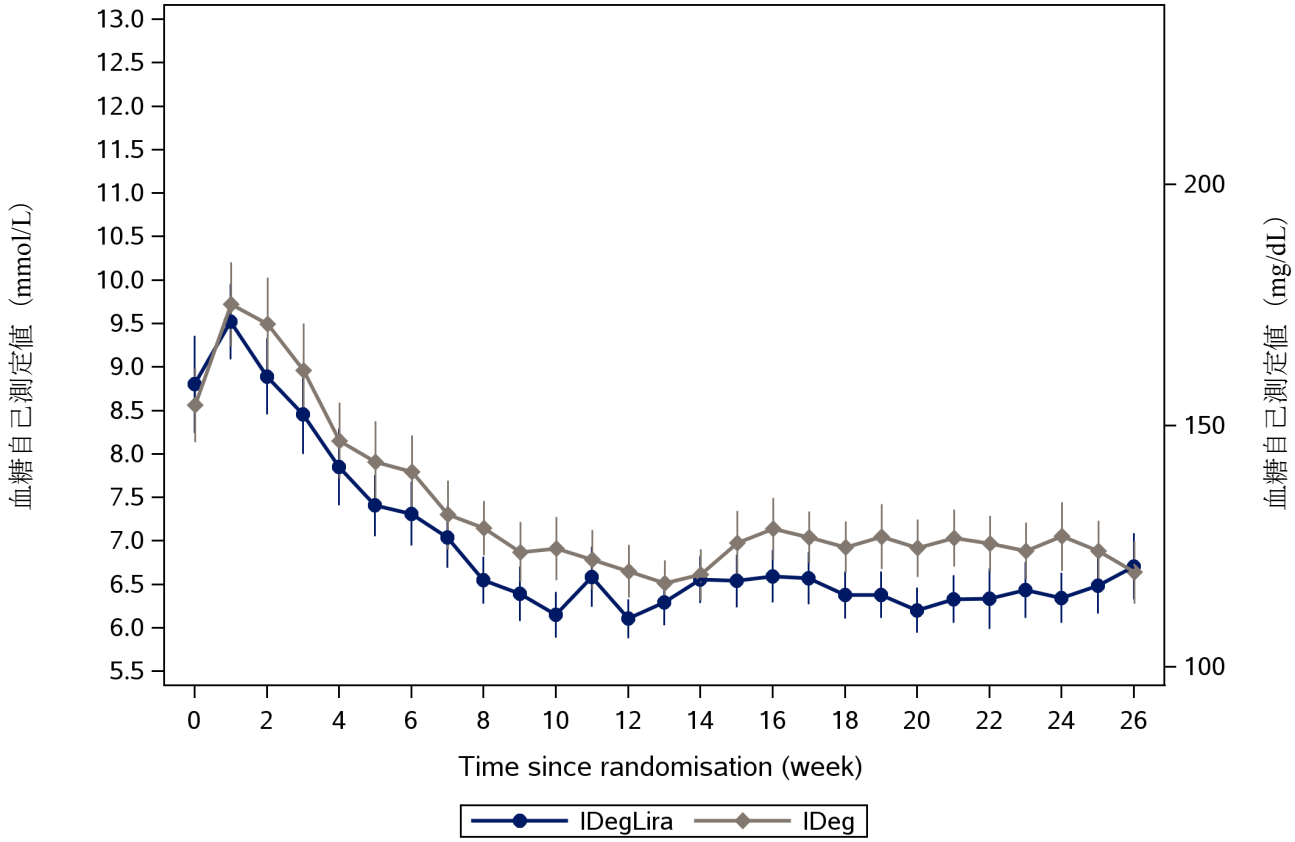


2.7.3.6.1-35　　スクリーニング時の 1 日インスリン投与量（実投与量）と開始用量の散布図－SAS（4184 試験）



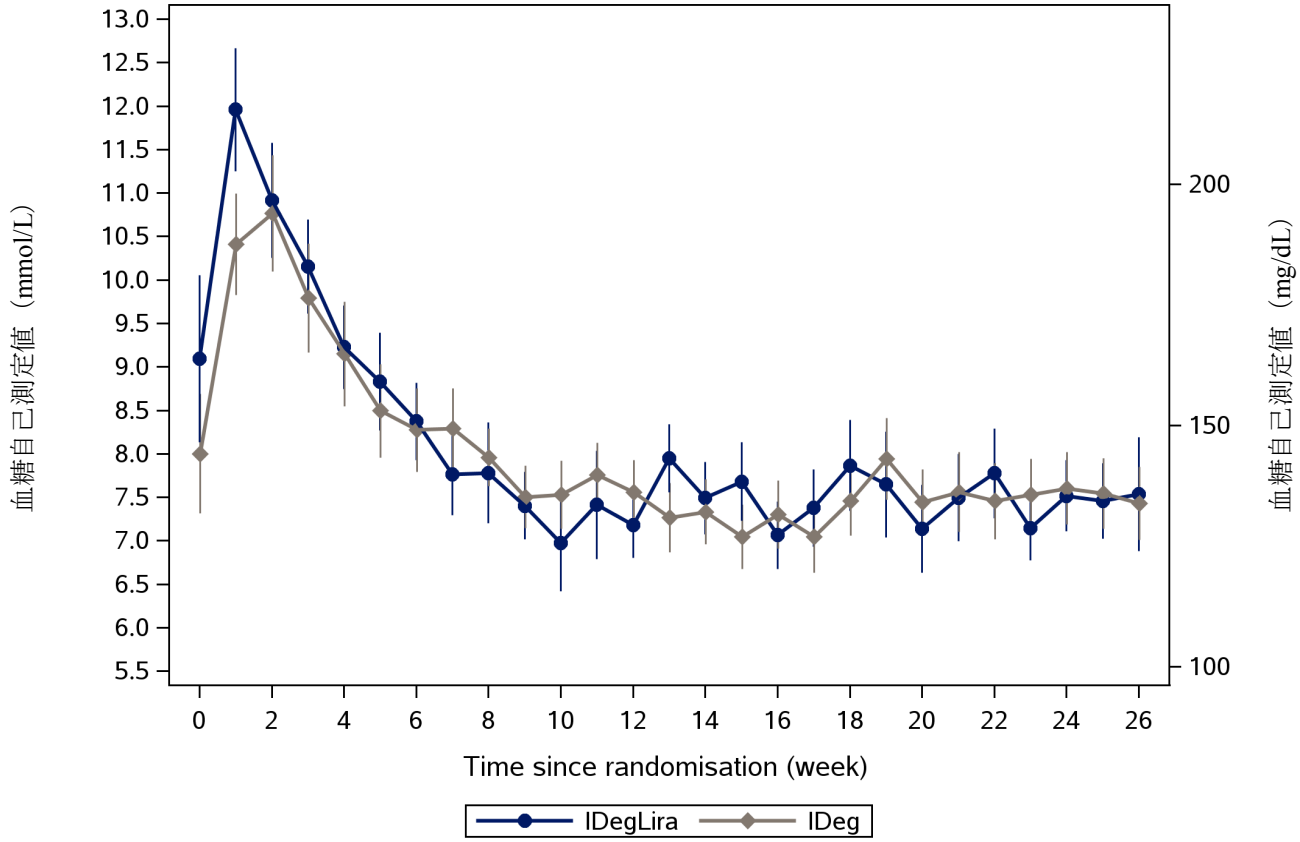
Full analysis set. Error bars: +/- standard error (mean). Missing values at all time points imputed by last observation carried forward.

2.7.3.6.1-36 投与量調節のための朝食前空腹時血糖値（血糖自己測定）の平均の経時推移－スクリーニング時の 1 日インスリン投与量（実投与量）が 30 単位未満であった被験者－FAS（4184 試験）



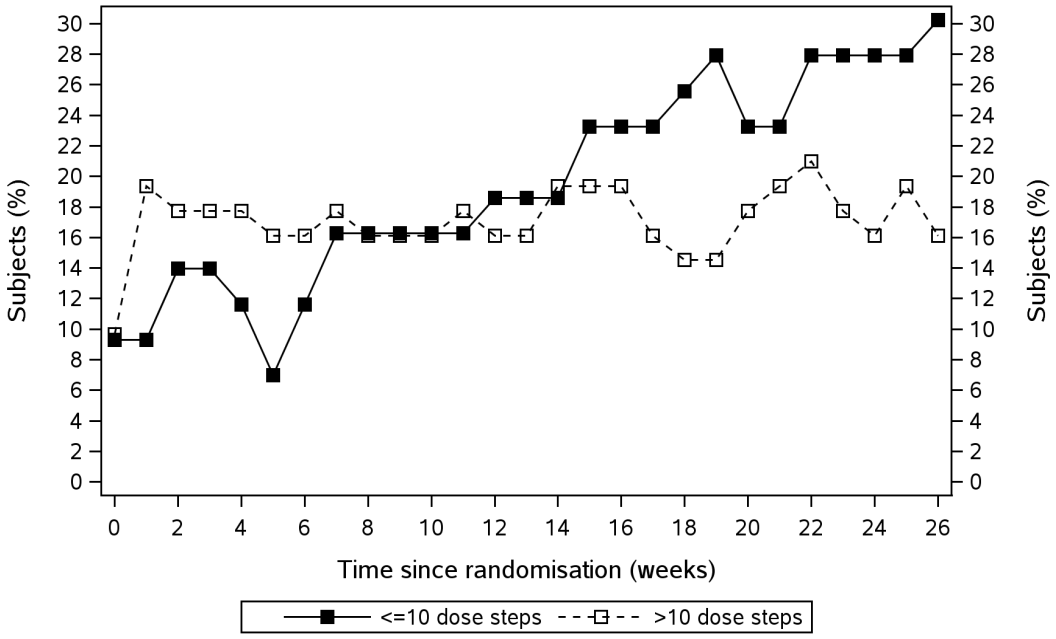
Full analysis set. Error bars: +/- standard error (mean). Missing values at all time points imputed by last observation carried forward.

2.7.3.6.1-37 投与量調節のための朝食前空腹時血糖値（血糖自己測定）の平均の経時推移－スクリーニング時の 1 日インスリン投与量（実投与量）が 30 単位以上 40 単位未満であった被験者－FAS（4184 試験）



Full analysis set. Error bars: +/- standard error (mean). Missing values at all time points imputed by last observation carried forward.

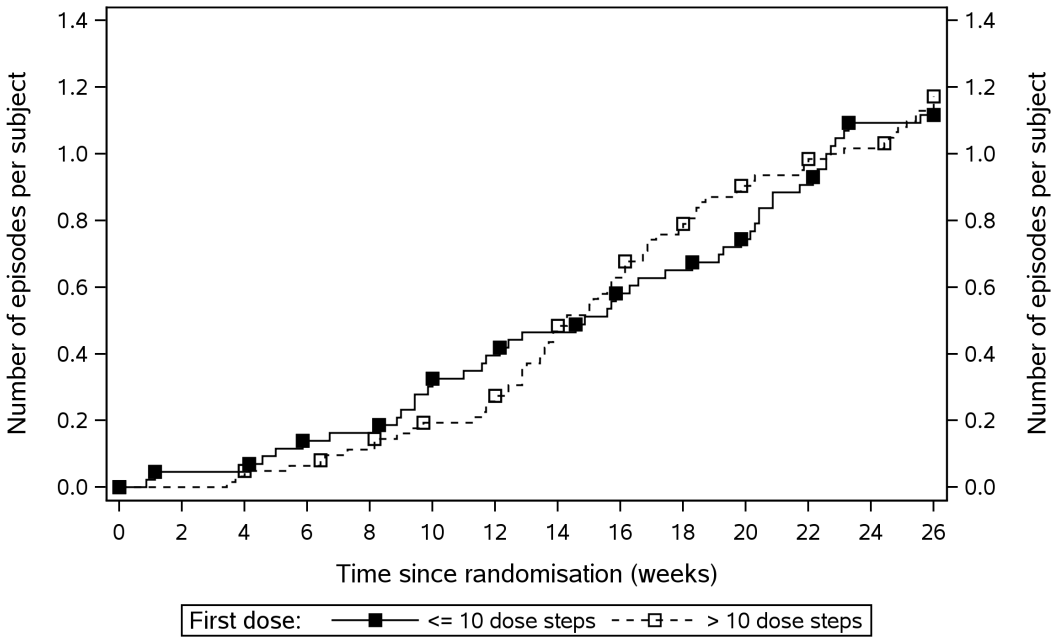
2.7.3.6.1-38 投与量調節のための朝食前空腹時血糖値（血糖自己測定）の平均の経時推移－スクリーニング時の 1 日インスリン投与量（実投与量）が 40 単位以上であった被験者－FAS（4184 試験）



Safety analysis set. Observed data.

nn9068/nn9068-exploratory/lsueot011_20180717_er
17JUL2018:13:50:05 - f_perplot_gas_ae_4184.sas/f_perplot_gas_ae_4184.png

2.7.3.6.1-39　IDegLira の開始用量別の胃腸障害の有害事象を発現していた被験者の割合－SAS（4184 試験）



Safety analysis set, Observed data, BG: Blood glucose, Severe or BG confirmed: An episode that is severe according to the ADA classification or BG confirmed by a plasma glucose value <3.1 mmol/L (56mg/dL) with or without symptoms consistent with hypoglycaemia

nn9068/nn9068-exploratory/lsueot011_20180717_er
17JUL2018:13:47:45 - f_meancum_sevbg_hypo_4184.sas/f_meancum_sevbg_hypo_4184.png

2.7.3.6.1-40 IDegLira の開始用量別の重大な又は血糖値確定低血糖－平均累積関数－SAS（4184 試験）

2.7.3.6.1-41　投与後 52 週の 1 日あたりの IDegLira 及び IDeg の投与量（用量ステップ／単位）－要約－SAS（4183 試験）

	IDegLira N	IDegLira (%)	IDeg N	IDeg (%)
Safety analysis set	275		271	
Week 52 (LOCF)				
N	275		271	
<16	72	(26.2)	53	(19.6)
16 - <20	31	(11.3)	25	(9.2)
20 - <30	51	(18.5)	68	(25.1)
30 - <40	47	(17.1)	44	(16.2)
40 - <50	27	(9.8)	24	(8.9)
=50	47	(17.1)	7	(2.6)
>50	0		50	(18.5)

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, LOCF: Last observation carried forward.

nn9068/nn9068-exploratory/lsueot011_20180717_er
17JUL2018:13:51:33 - t_dos_il_id_52_4183.sas/t_dos_il_id_52_4183.txt

2.7.3.6.1-42　投与後 26 週の 1 日あたりの IDegLira 及び IDeg の投与量（用量ステップ／単位）－要約－SAS（4184 試験）

	IDegLira N	IDegLira (%)	IDeg N	IDeg (%)
Safety analysis set	105		105	
Week 26 (LOCF)				
N	105		105	
<16	4	(3.8)	6	(5.7)
16 - <20	4	(3.8)	1	(1.0)
20 - <30	18	(17.1)	11	(10.5)
30 - <40	26	(24.8)	19	(18.1)
40 - <50	19	(18.1)	19	(18.1)
=50	34	(32.4)	49	(46.7)
>50	0		0	

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, LOCF: Last observation carried forward.

nn9068/nn9068-exploratory/lsueot011_20180717_er
17JUL2018:13:51:30 - t_dos_il_id_26_4184.sas/t_dos_il_id_26_4184.txt

2.7.3.6.1-43 投与終了時の 1 日投与量（実投与量）別〔50 用量ステップ／単位未満、50 用量ステップ／単位以上〕の HbA1c（%）ー要約ーFAS（4183 試験）

	IDegLira			IDeg		
	Baseline	End of trial	Absolute Change	Baseline	End of trial	Absolute Change
<50 dose steps or units						
N	228	228	228	214	214	214
Mean (SD)	8.41 (1.09)	6.02 (0.60)	-2.39 (1.01)	8.45 (1.03)	6.73 (0.78)	-1.72 (0.97)
>=50 dose steps or units						
N	47	47	47	57	57	57
Mean (SD)	9.02 (1.15)	6.47 (1.05)	-2.55 (1.16)	8.81 (1.09)	6.72 (0.87)	-2.09 (1.13)

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, HbA1c: Haemoglobin A1c.
End of trial is 52 weeks, Missing data are imputed using last observation carried forward.

2.7.3.6.1-44 投与終了時の 1 日投与量（実投与量）別〔50 用量ステップ／単位未満、50 用量ステップ／単位以上〕の HbA1c（%）ー要約ーFAS（4184 試験）

	IDegLira			IDeg		
	Baseline	End of trial	Absolute Change	Baseline	End of trial	Absolute Change
<50 dose steps or units						
N	71	71	71	56	56	56
Mean (SD)	8.40 (0.79)	6.52 (0.82)	-1.87 (1.03)	8.42 (0.73)	7.69 (0.92)	-0.73 (0.95)
>=50 dose steps or units						
N	34	34	34	49	49	49
Mean (SD)	9.05 (0.92)	6.94 (0.70)	-2.11 (0.96)	8.72 (0.84)	8.17 (1.14)	-0.55 (1.02)

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, HbA1c: Haemoglobin A1c.
End of trial is 26 weeks, Missing data are imputed using last observation carried forward.

2.7.3.6.1-45　投与終了時の 1 日投与量（実投与量）別〔50 用量ステップ／単位未満、50 用量ステップ／単位以上〕の投与後 52 週に HbA1c <7.0%を達成した被験者の割合－要約－ FAS（4183 試験）

	IDegLira		IDeg	
	N	(%)	N	(%)
<50 dose steps or units				
N	228	(100.0)	214	(100.0)
Yes	210	(92.1)	151	(70.6)
No	18	(7.9)	63	(29.4)
>=50 dose steps or units				
N	47	(100.0)	57	(100.0)
Yes	35	(74.5)	38	(66.7)
No	12	(25.5)	19	(33.3)

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, HbA1c: Haemoglobin A1c.
End of trial is 52 weeks, Missing data are imputed using last observation carried forward

nn9068/nn9068-exploratory/lsueot011_20180717_er
17JUL2018:13:52:57 - t_hba1c_7dos52_4183.sas/t_hba1c_7dos52_4183.txt

2.7.3.6.1-46　投与終了時の 1 日投与量（実投与量）別〔50 用量ステップ／単位未満、50 用量ステップ／単位以上〕の投与後 26 週に HbA1c <7.0%を達成した被験者の割合－ 要約－ FAS（4184 試験）

	IDegLira		IDeg	
	N	(%)	N	(%)
<50 dose steps or units				
N	71	(100.0)	56	(100.0)
Yes	58	(81.7)	14	(25.0)
No	13	(18.3)	42	(75.0)
>=50 dose steps or units				
N	34	(100.0)	49	(100.0)
Yes	17	(50.0)	9	(18.4)
No	17	(50.0)	40	(81.6)

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, HbA1c: Haemoglobin A1c.
End of trial is 26 weeks, Missing data are imputed using last observation carried forward

nn9068/nn9068-exploratory/lsueot011_20180717_er
17JUL2018:13:52:53 - t_hba1c_7dos26_4184.sas/t_hba1c_7dos26_4184.txt

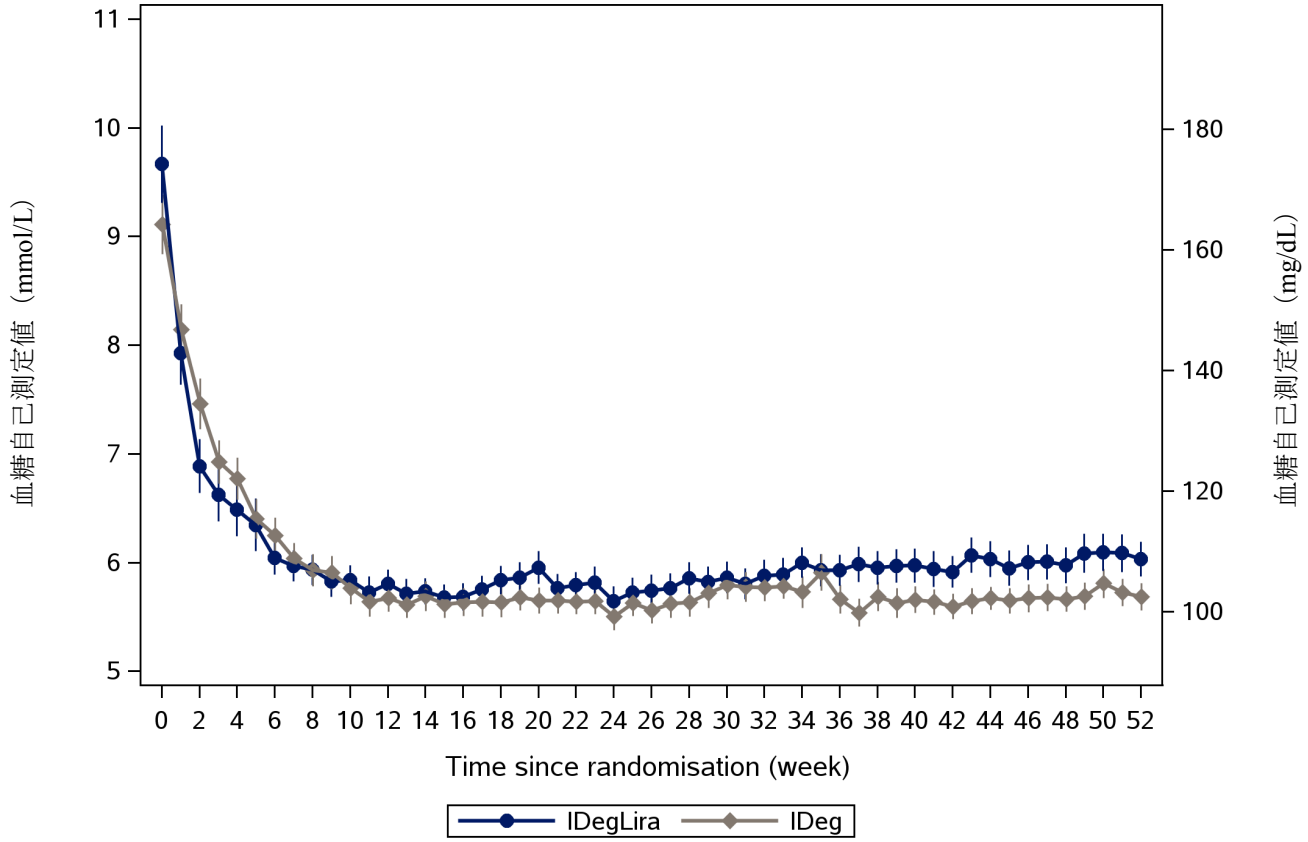
2.7.3.6.1-47　IDegLira 群（用量ステップ）及び IDeg 群（単位）の開始用量－要約－SAS（4183 試験）

	IDegLira N (%)	IDeg N (%)
Safety analysis set	275	271
First dose (dose steps or units)		
N	275	271
3	2 (0.7)	1 (0.4)
4	3 (1.1)	7 (2.6)
5	2 (0.7)	1 (0.4)
6	31 (11.3)	38 (14.0)
7	1 (0.4)	1 (0.4)
8	10 (3.6)	12 (4.4)
9	0 (0.0)	0 (0.0)
10	222 (80.7)	205 (75.6)
>10	4 (1.5)	6 (2.2)

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects.

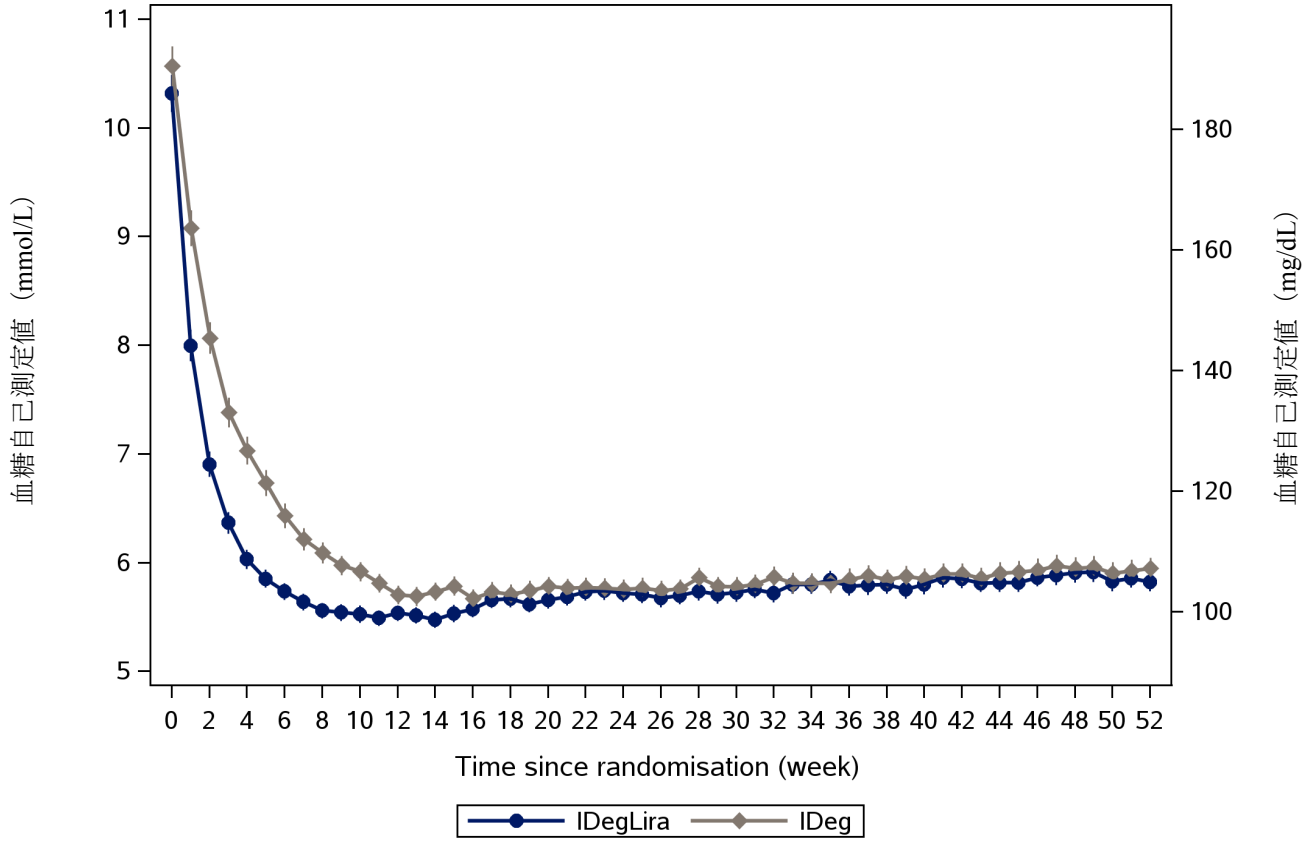
nn9068/nn9068-exploratory/lsueot011_20180717_er

17JUL2018:13:57:05 - t_sum_fstdos_4183_sas.sas/t_sum_fstdos_4183_sas.txt



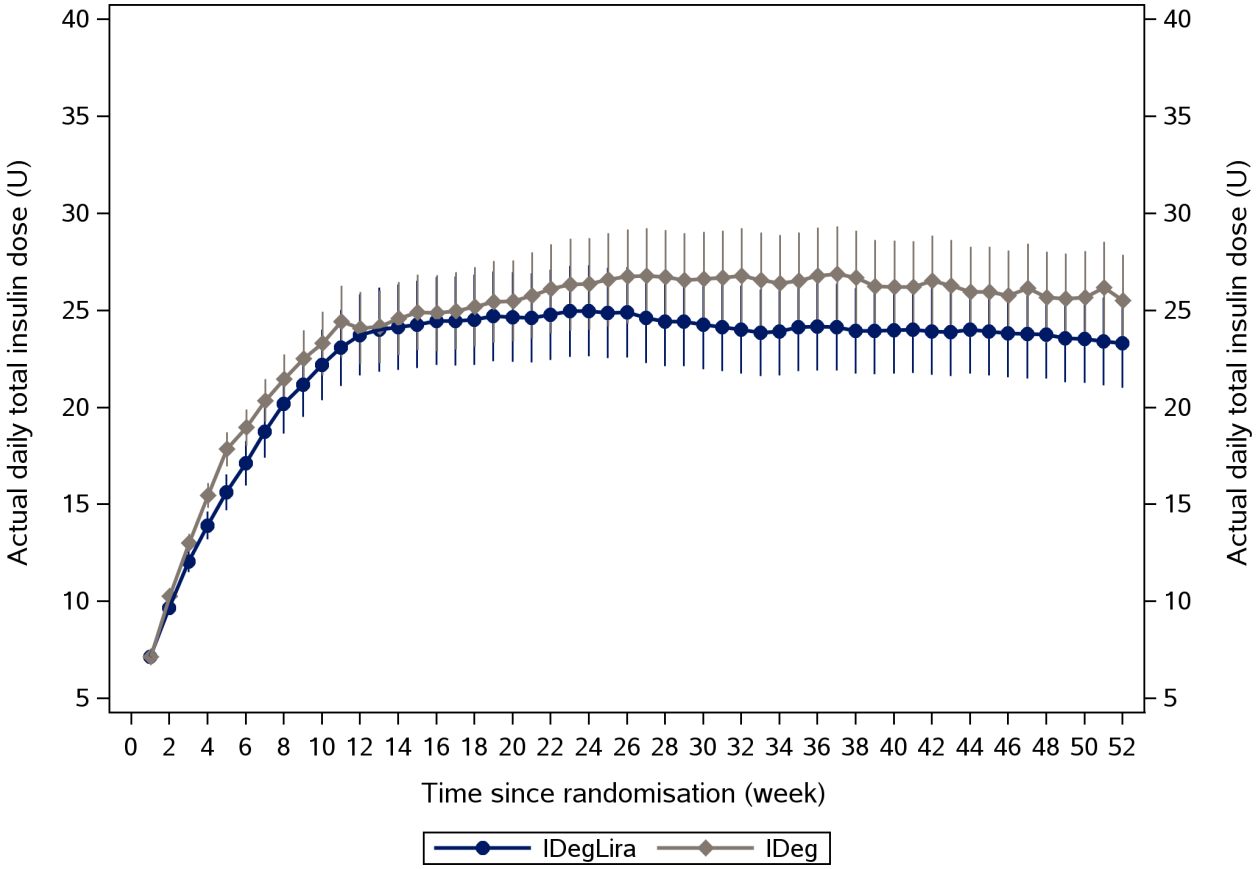
Full analysis set. Error bars: +/- standard error (mean). Missing values at all time points imputed by last observation carried forward. Legend: Mean (symbol) and mean ±standard error to the mean (error bars).

2.7.3.6.1-48　投与量調節のための朝食前空腹時血糖値（血糖自己測定）の平均の経時推移－開始用量が 10 用量ステップ／単位未満であった被験者－FAS（4183 試験）



Full analysis set. Error bars: +/- standard error (mean). Missing values at all time points imputed by last observation carried forward. Legend: Mean (symbol) and mean ±standard error to the mean (error bars).

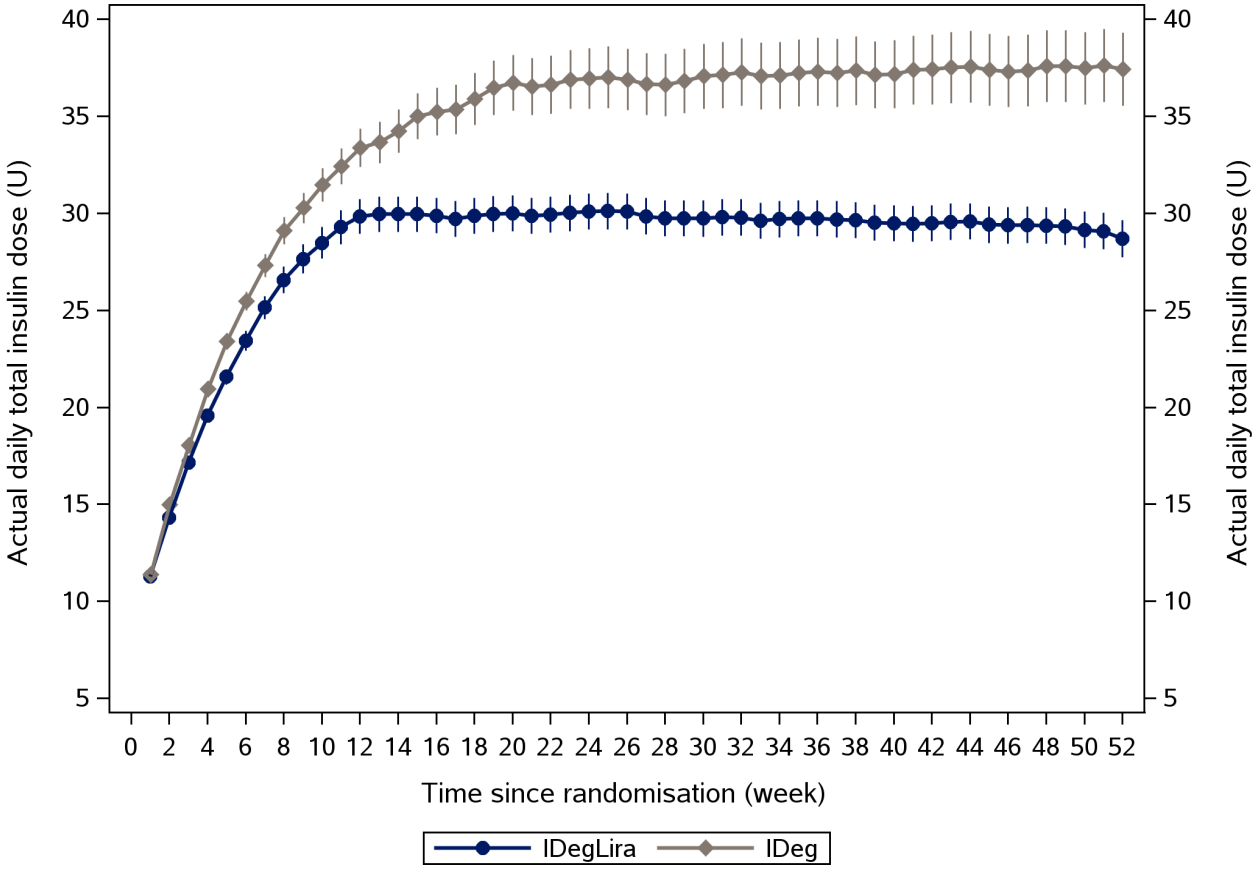
2.7.3.6.1-49　投与量調節のための朝食前空腹時血糖値（血糖自己測定）の平均の経時推移－開始用量が 10 用量ステップ／単位以上であった被験者－FAS（4183 試験）



Full analysis set. U: Units. Error bars: +/- standard error of the mean. Missing values at all time points imputed by last observation carried forward. Legend: Mean (symbol) and mean ± standard error to the mean (error bars).

nn9068/nn9068-exploratory/lsueot011_20180717_er
17JUL2018:13:48:41 - f_mplot_act_10step_4183_sas.sas/f_mplot_act_10step_4183_sas.png

2.7.3.6.1-50 1 日総インスリン投与量（単位：実投与量）の経時推移－開始用量が 10 用量ステップ／単位未満であった被験者－SAS（4183 試験）



Full analysis set. U: Units. Error bars: +/- standard error of the mean. Missing values at all time points imputed by last observation carried forward. Legend: Mean (symbol) and mean ± standard error to the mean (error bars).

nn9068/nn9068-exploratory/lsueot011_20180717_er
17JUL2018:13:48:49 - f_mplot_act_10step_4183_sas.sas/f_mplot_act_10step1_4183_sas.png

2.7.3.6.1-51　1 日総インスリン投与量（単位：実投与量）の経時推移－開始用量が 10 用量ステップ／単位以上であった被験者－SAS（4183 試験）

2.7.3.6.1-52　スクリーニング時の 1 日インスリン投与量（実投与量）－要約－FAS（4184 試験）

	IDegLira		IDeg	
	N	(%)	N	(%)
Full analysis set	105		105	
Actual daily insulin dose (U) at screening				
N	105		105	
<30	68	(64.8)	62	(59.0)
30<= <40	28	(26.7)	23	(21.9)
>=40	9	(8.6)	20	(19.0)

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, U: Units.

2.7.3.6.1-53　　週別の胃腸障害の有害事象－SAS（4183 試験）

	IDegLira					IDeg					Lira				
	T	N	(%)	E	R	T	N	(%)	E	R	T	N	(%)	E	R
Number of subjects	275					271					273				
Gastrointestinal adverse events	275	96	(34.9)	187	69.78	271	62	(22.9)	110	42.02	273	114	(41.8)	218	80.19
1 week	275	12	(4.4)	17	322.56	271	4	(1.5)	4	77.02	273	14	(5.1)	15	286.70
2 weeks	275	11	(4.0)	13	246.66	271	7	(2.6)	8	154.03	273	21	(7.7)	25	477.83
3 weeks	275	8	(2.9)	8	151.79	271	1	(0.4)	1	19.25	273	13	(4.8)	14	267.58
4 weeks	275	8	(2.9)	9	170.77	271	5	(1.8)	5	96.27	273	22	(8.1)	25	479.08
5 weeks	275	2	(0.7)	2	37.95	271	1	(0.4)	1	19.25	272	10	(3.7)	11	211.02
6 weeks	275	5	(1.8)	6	113.84	271	1	(0.4)	1	19.32	272	10	(3.7)	11	211.02
7 weeks	275	1	(0.4)	1	18.97	270	6	(2.2)	6	115.95	272	5	(1.8)	6	115.10
8 weeks	275	7	(2.5)	9	171.30	270	0				272	5	(1.8)	5	95.92
9 weeks	274	3	(1.1)	3	57.25	269	4	(1.5)	4	77.59	272	5	(1.8)	5	95.92
10 weeks	272	6	(2.2)	11	211.02	267	1	(0.4)	1	19.55	272	4	(1.5)	4	76.73
11 weeks	272	5	(1.8)	6	115.59	265	2	(0.8)	2	39.38	272	3	(1.1)	3	57.64
12 weeks	270	3	(1.1)	3	57.98	265	3	(1.1)	3	59.07	271	4	(1.5)	4	77.02
13 weeks	270	2	(0.7)	2	38.65	265	1	(0.4)	1	19.69	271	5	(1.8)	5	96.27
14 weeks	268	2	(0.7)	2	38.94	264	2	(0.8)	3	59.29	271	2	(0.7)	2	38.51
15 weeks	268	3	(1.1)	3	58.53	263	1	(0.4)	1	19.84	271	3	(1.1)	4	77.02
16 weeks	266	4	(1.5)	4	78.46	263	4	(1.5)	4	79.36	271	6	(2.2)	6	115.77
17 weeks	266	3	(1.1)	3	58.94	263	0				270	2	(0.7)	2	38.69
18 weeks	265	4	(1.5)	4	78.76	262	1	(0.4)	1	19.92	269	2	(0.7)	2	38.79
19 weeks	265	4	(1.5)	4	78.76	262	1	(0.4)	1	19.92	269	4	(1.5)	4	77.59
20 weeks	265	2	(0.8)	3	59.07	262	0				269	1	(0.4)	1	19.40
21 weeks	265	3	(1.1)	3	59.07	262	1	(0.4)	1	19.93	268	3	(1.1)	5	97.35
22 weeks	265	0				260	1	(0.4)	1	20.07	268	4	(1.5)	4	77.88
23 weeks	265	4	(1.5)	4	78.76	260	1	(0.4)	1	20.07	268	0			
24 weeks	265	1	(0.4)	1	19.69	259	1	(0.4)	2	40.31	268	2	(0.7)	3	58.41
25 weeks	265	1	(0.4)	1	19.69	258	2	(0.8)	2	40.45	268	2	(0.7)	2	38.94
26 weeks	265	1	(0.4)	1	19.69	258	0				268	1	(0.4)	1	19.47
27 weeks	265	1	(0.4)	1	19.69	257	2	(0.8)	2	40.61	268	5	(1.9)	9	175.23
28 weeks	264	1	(0.4)	1	19.76	257	0				268	1	(0.4)	1	19.52
29 weeks	264	3	(1.1)	4	79.06	256	4	(1.6)	4	81.53	267	2	(0.7)	3	58.63
30 weeks	264	2	(0.8)	2	39.53	256	2	(0.8)	2	40.86	266	2	(0.8)	2	39.23
31 weeks	264	0				255	1	(0.4)	1	20.46	266	0			
32 weeks	263	6	(2.3)	6	119.69	255	5	(2.0)	5	102.31	266	0			
33 weeks	261	2	(0.8)	3	59.98	255	1	(0.4)	1	20.47	266	2	(0.8)	2	39.23

T: Number of subjects at risk, N: Number of subjects with one or more events, %: Percentage of subjects with one or more events,
E: Number of events, R: Rate (number of events divided by patient years of exposure multiplied by 100).

Gastrointestinal adverse events by onset week - treatment emergent - trial 4183 - summary - safety analysis set

	IDegLira					IDeg					Lira				
	T	N	(%)	E	R	T	N	(%)	E	R	T	N	(%)	E	R
34 weeks	261	3	(1.1)	3	59.98	254	1	(0.4)	2	41.27	266	0			
35 weeks	261	2	(0.8)	4	79.97	252	0				265	1	(0.4)	1	19.69
36 weeks	261	4	(1.5)	5	99.96	252	2	(0.8)	2	41.55	265	1	(0.4)	1	19.69
37 weeks	261	2	(0.8)	2	40.01	251	0				265	1	(0.4)	1	19.69
38 weeks	259	3	(1.2)	3	60.47	251	2	(0.8)	2	41.58	265	3	(1.1)	3	59.07
39 weeks	258	4	(1.6)	4	80.90	251	2	(0.8)	4	83.15	265	0			
40 weeks	258	0				250	0				265	0			
41 weeks	258	1	(0.4)	1	20.22	249	2	(0.8)	3	62.87	265	0			
42 weeks	258	1	(0.4)	1	20.22	249	3	(1.2)	4	83.82	265	2	(0.8)	2	39.42
43 weeks	258	1	(0.4)	1	20.27	249	1	(0.4)	1	21.02	264	3	(1.1)	4	79.06
44 weeks	257	2	(0.8)	3	60.98	248	3	(1.2)	4	84.16	264	1	(0.4)	1	19.76
45 weeks	256	4	(1.6)	4	81.71	248	0				263	1	(0.4)	1	19.84
46 weeks	254	0				248	0				263	0			
47 weeks	254	2	(0.8)	2	41.09	248	2	(0.8)	2	42.08	263	3	(1.1)	3	59.52
48 weeks	254	2	(0.8)	2	41.09	248	1	(0.4)	2	42.08	263	7	(2.7)	9	178.56
49 weeks	254	1	(0.4)	2	41.09	248	1	(0.4)	1	21.04	263	0			
50 weeks	254	0				248	2	(0.8)	3	63.12	263	1	(0.4)	2	39.68
51 weeks	254	2	(0.8)	2	41.09	248	3	(1.2)	3	63.12	263	3	(1.1)	3	59.52
52 weeks	254	3	(1.2)	3	61.63	248	3	(1.2)	7	147.28	263	0			
>52 weeks	253	5	(2.0)	5	103.94	248	1	(0.4)	1	21.46	263	1	(0.4)	1	19.56

T: Number of subjects at risk, N: Number of subjects with one or more events, %: Percentage of subjects with one or more events,
E: Number of events, R: Rate (number of events divided by patient years of exposure multiplied by 100).

2.7.3.6.1-54　　週別の胃腸障害の有害事象－SAS（4184 試験）

	IDegLira					IDeg				
	T	N	(%)	E	R	T	N	(%)	E	R
Number of subjects	105					105				
Gastrointestinal adverse events	105	45	(42.9)	88	162.13	105	24	(22.9)	40	76.53
1 week	105	10	(9.5)	12	596.33	105	7	(6.7)	8	397.55
2 weeks	105	7	(6.7)	8	397.55	105	3	(2.9)	3	149.08
3 weeks	105	4	(3.8)	4	198.78	105	1	(1.0)	1	49.69
4 weeks	105	4	(3.8)	6	298.16	104	6	(5.8)	6	301.03
5 weeks	105	1	(1.0)	1	49.69	104	0			
6 weeks	105	0				104	1	(1.0)	2	101.04
7 weeks	105	2	(1.9)	2	99.39	103	2	(1.9)	3	151.98
8 weeks	105	3	(2.9)	3	149.08	103	4	(3.9)	4	202.64
9 weeks	105	1	(1.0)	1	49.69	103	2	(1.9)	2	101.46
10 weeks	105	2	(1.9)	2	99.39	101	0			
11 weeks	105	3	(2.9)	3	149.08	101	1	(1.0)	1	51.66
12 weeks	105	3	(2.9)	4	198.78	101	0			
13 weeks	105	3	(2.9)	3	149.08	101	0			
14 weeks	105	1	(1.0)	1	49.69	99	1	(1.0)	1	52.71
15 weeks	105	3	(2.9)	4	198.78	99	1	(1.0)	1	52.71
16 weeks	105	2	(1.9)	2	99.39	99	1	(1.0)	1	52.71
17 weeks	105	1	(1.0)	1	49.69	99	0			
18 weeks	105	2	(1.9)	3	149.08	99	0			
19 weeks	105	3	(2.9)	4	198.78	99	0			
20 weeks	105	3	(2.9)	3	149.08	99	3	(3.0)	3	158.12
21 weeks	105	5	(4.8)	7	347.86	99	0			
22 weeks	105	3	(2.9)	5	248.47	99	2	(2.0)	2	105.41
23 weeks	105	2	(1.9)	2	99.39	99	1	(1.0)	1	52.71
24 weeks	105	0				99	0			
25 weeks	105	1	(1.0)	1	49.69	98	0			
26 weeks	105	2	(1.9)	3	149.08	98	1	(1.0)	1	53.24
>26 weeks	105	3	(2.9)	3	153.25	97	0			

T: Number of subjects at risk, N: Number of subjects with one or more events, %: Percentage of subjects with one or more events,
E: Number of events, R: Rate (number of events divided by patient years of exposure multiplied by 100).

2.7.3.6.1-55　　週別の胃腸障害の有害事象－開始用量が 10 用量ステップ／単位以下であった被験者－SAS（4184 試験）

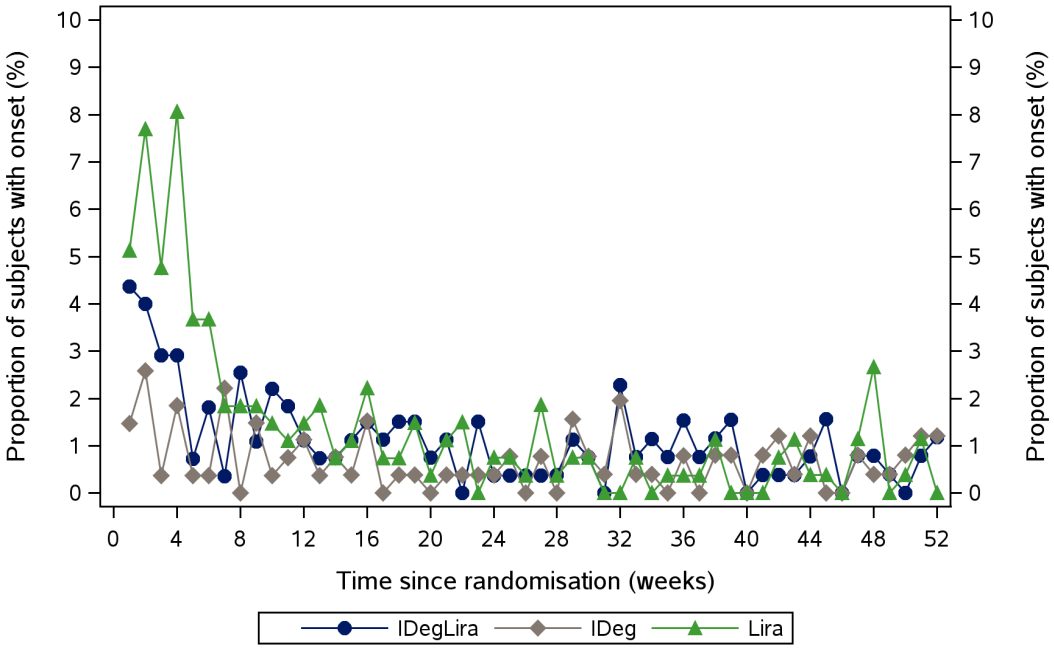
	IDegLira					IDeg				
	T	N	(%)	E	R	T	N	(%)	E	R
Number of subjects	43					28				
Gastrointestinal adverse events	43	20	(46.5)	49	220.95	28	5	(17.9)	11	87.25
1 week	43	4	(9.3)	5	606.73	28	2	(7.1)	3	559.06
2 weeks	43	0				28	0			
3 weeks	43	3	(7.0)	3	364.04	28	1	(3.6)	1	186.35
4 weeks	43	0				27	1	(3.7)	1	193.25
5 weeks	43	0				27	0			
6 weeks	43	0				27	0			
7 weeks	43	2	(4.7)	2	242.69	26	0			
8 weeks	43	2	(4.7)	2	242.69	26	1	(3.8)	1	200.69
9 weeks	43	0				26	0			
10 weeks	43	1	(2.3)	1	121.35	24	0			
11 weeks	43	2	(4.7)	2	242.69	24	0			
12 weeks	43	2	(4.7)	3	364.04	24	0			
13 weeks	43	2	(4.7)	2	242.69	24	0			
14 weeks	43	1	(2.3)	1	121.35	23	1	(4.3)	1	226.86
15 weeks	43	1	(2.3)	2	242.69	23	1	(4.3)	1	226.86
16 weeks	43	2	(4.7)	2	242.69	23	0			
17 weeks	43	0				23	0			
18 weeks	43	2	(4.7)	3	364.04	23	0			
19 weeks	43	3	(7.0)	4	485.38	23	0			
20 weeks	43	3	(7.0)	3	364.04	23	2	(8.7)	2	453.73
21 weeks	43	3	(7.0)	5	606.73	23	0			
22 weeks	43	2	(4.7)	4	485.38	23	1	(4.3)	1	226.86
23 weeks	43	1	(2.3)	1	121.35	23	0			
24 weeks	43	0				23	0			
25 weeks	43	1	(2.3)	1	121.35	22	0			
26 weeks	43	0				22	0			
>26 weeks	43	3	(7.0)	3	399.91	22	0			

T: Number of subjects at risk, N: Number of subjects with one or more events, %: Percentage of subjects with one or more events,
E: Number of events, R: Rate (number of events divided by patient years of exposure multiplied by 100).

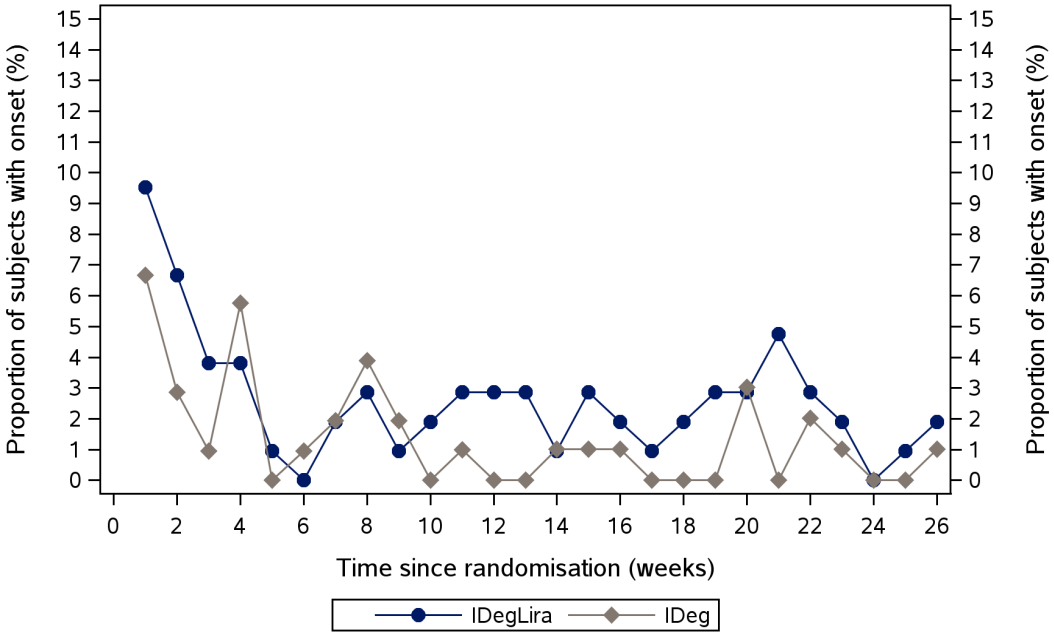
2.7.3.6.1-56　　週別の胃腸障害の有害事象－開始用量が 10 用量ステップ／単位超であった被験者－SAS（4184 試験）

	IDegLira					IDeg				
	T	N	(%)	E	R	T	N	(%)	E	R
Number of subjects	62					77				
Gastrointestinal adverse events	62	25	(40.3)	39	121.49	77	19	(24.7)	29	73.13
1 week	62	6	(9.7)	7	589.11	77	5	(6.5)	5	338.82
2 weeks	62	7	(11.3)	8	673.27	77	3	(3.9)	3	203.29
3 weeks	62	1	(1.6)	1	84.16	77	0			
4 weeks	62	4	(6.5)	6	504.95	77	5	(6.5)	5	338.82
5 weeks	62	1	(1.6)	1	84.16	77	0			
6 weeks	62	0				77	1	(1.3)	2	135.53
7 weeks	62	0				77	2	(2.6)	3	203.29
8 weeks	62	1	(1.6)	1	84.16	77	3	(3.9)	3	203.29
9 weeks	62	1	(1.6)	1	84.16	77	2	(2.6)	2	135.53
10 weeks	62	1	(1.6)	1	84.16	77	0			
11 weeks	62	1	(1.6)	1	84.16	77	1	(1.3)	1	67.76
12 weeks	62	1	(1.6)	1	84.16	77	0			
13 weeks	62	1	(1.6)	1	84.16	77	0			
14 weeks	62	0				76	0			
15 weeks	62	2	(3.2)	2	168.32	76	0			
16 weeks	62	0				76	1	(1.3)	1	68.66
17 weeks	62	1	(1.6)	1	84.16	76	0			
18 weeks	62	0				76	0			
19 weeks	62	0				76	0			
20 weeks	62	0				76	1	(1.3)	1	68.66
21 weeks	62	2	(3.2)	2	168.32	76	0			
22 weeks	62	1	(1.6)	1	84.16	76	1	(1.3)	1	68.66
23 weeks	62	1	(1.6)	1	84.16	76	1	(1.3)	1	68.66
24 weeks	62	0				76	0			
25 weeks	62	0				76	0			
26 weeks	62	2	(3.2)	3	252.48	76	1	(1.3)	1	68.66
>26 weeks	62	0				75	0			

T: Number of subjects at risk, N: Number of subjects with one or more events, %: Percentage of subjects with one or more events,
E: Number of events, R: Rate (number of events divided by patient years of exposure multiplied by 100).



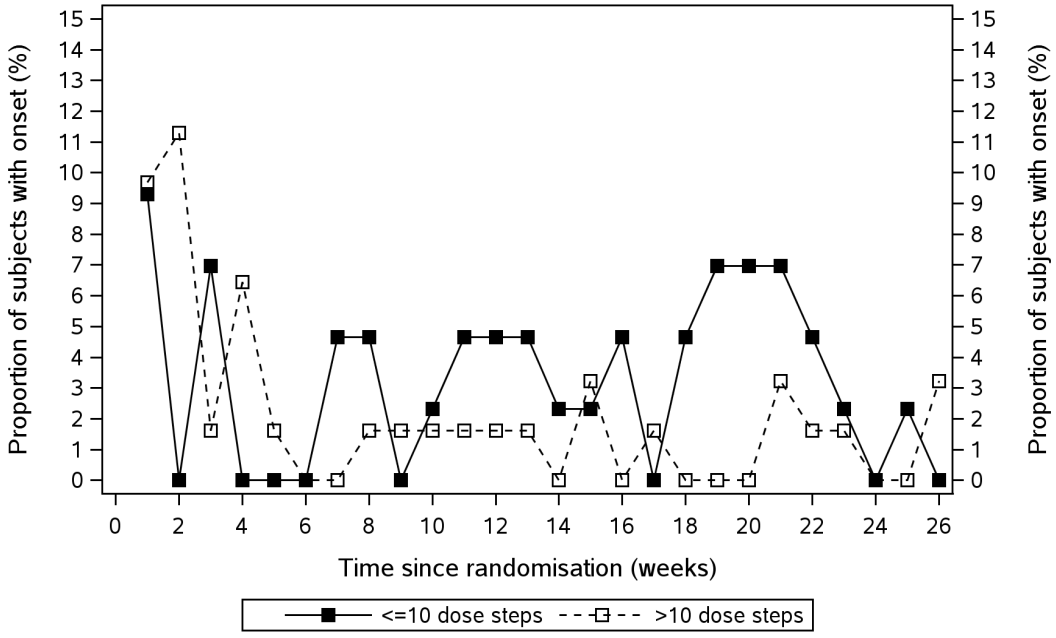
2.7.3.6.1-57　　胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合の経時推移－SAS（4183 試験）



Safety analysis set.

nn9068/nn9068-exploratory/lsueot011_20180717_er
17JUL2018:13:50:47 - f_plot_giae_tw_4184_sas.sas/f_plot_giae_tw_4184_sas.png

2.7.3.6.1-58　　胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合の経時推移－SAS（4184 試験）



Safety analysis set.

nn9068/nn9068-exploratory/lsueot011_20180717_er
17JUL2018:13:51:08 - f_plot_giae_twpre_4184_sas.sas/f_plot_giae_twpre_4184_sas.png

2.7.3.6.1-59　IDegLira の開始用量別の胃腸障害の有害事象を発現した被験者の割合－SAS（4184 試験）

2.7.3.6.1-60 開始用量別（10 用量ステップ／単位未満、10 用量ステップ／単位以上）の HbA1c（%）－要約－FAS（4183 試験）

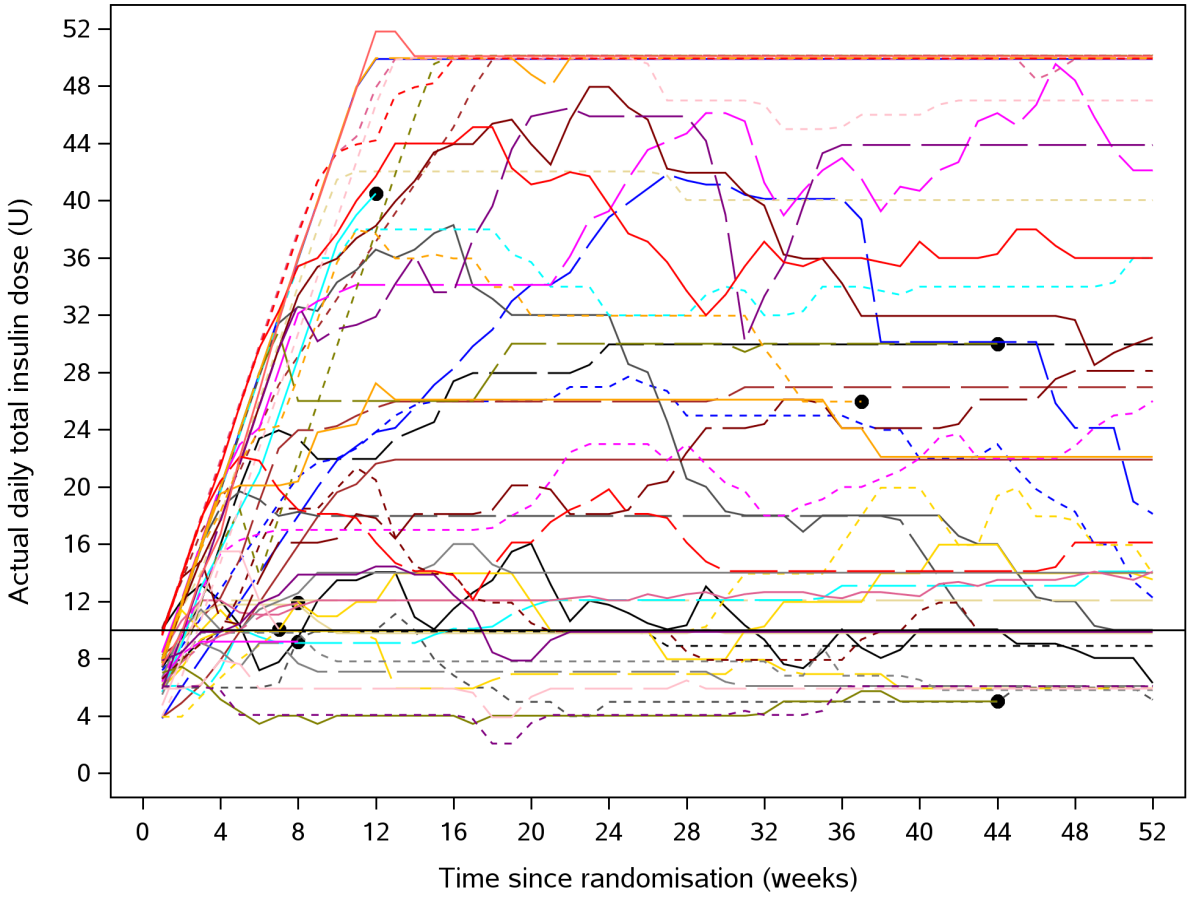
	IDegLira			IDeg		
	Baseline	End of trial	Absolute Change	Baseline	End of trial	Absolute Change
HbA1c (%)						
<10						
N	49	49	49	60	60	60
Mean (SD)	8.14 (1.03)	6.12 (0.68)	-2.02 (0.99)	8.15 (0.96)	6.79 (0.83)	-1.37 (0.97)
>=10						
N	226	226	226	211	211	211
Mean (SD)	8.60 (1.13)	6.09 (0.73)	-2.51 (1.03)	8.63 (1.05)	6.72 (0.78)	-1.92 (1.00)

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, HbA1c: Haemoglobin A1c.
End of trial is 52 weeks, Missing data are imputed using last observation carried forward.

2.7.3.6.1-61 開始用量別（10 用量ステップ／単位以下、10 用量ステップ／単位超）の HbA1c（%）－要約－FAS（4184 試験）

	IDegLira			IDeg		
	Baseline	End of trial	Absolute Change	Baseline	End of trial	Absolute Change
HbA1c (%)						
<=10						
N	43	43	43	28	28	28
Mean (SD)	8.30 (0.77)	6.67 (0.84)	-1.63 (0.93)	8.63 (0.84)	8.01 (1.21)	-0.62 (1.12)
>10						
N	62	62	62	77	77	77
Mean (SD)	8.82 (0.90)	6.65 (0.79)	-2.17 (1.01)	8.53 (0.78)	7.88 (0.99)	-0.65 (0.93)

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, HbA1c: Haemoglobin A1c.
End of trial is 26 weeks, Missing data are imputed using last observation carried forward.



Safety analysis set. Plot of all subjects with first dose < 10 dose steps(N=49). Dots correspond the last recorded dose levels for subjects discontinuing the treatment. A small random fraction is added to the reported insulin dose to make overlapping data points visible.

nn9068/nn9068-exploratory/lsueot011_20180717_er
17JUL2018:13:50:26 - f_plot_actd_fd_10_4183_sas.sas/f_plot_actd_fd_10_4183_sas.png

2.7.3.6.1-62　被験者ごとの 1 日総インスリン投与量（単位：実投与量）の経時推移－IDegLira の開始用量が 10 用量ステップ未満であった被験者－SAS（4183 試験）

2.7.3.6.1-63　　1 日総インスリン投与量（単位：実投与量）－カテゴリ別－SAS（4183 試験）

	IDegLira N (%)	IDeg N (%)
Number of subjects	275	271
Actual daily total insulin dose (U)		
Visit 3 (Week 1)		
N	275(100.0)	271(100.0)
<10	50(18.2)	60(22.1)
>=10	225(81.8)	211(77.9)
Visit 4 (Week 2)		
N	275(100.0)	271(100.0)
<10	33(12.0)	30(11.1)
>=10	242(88.0)	241(88.9)
Visit 5 (Week 3)		
N	275(100.0)	271(100.0)
<10	20(7.3)	16(5.9)
>=10	255(92.7)	255(94.1)
Visit 6 (Week 4)		
N	275(100.0)	271(100.0)
<10	14(5.1)	15(5.5)
>=10	261(94.9)	256(94.5)
Visit 7 (Week 5)		
N	275(100.0)	270(100.0)
<10	13(4.7)	16(5.9)
>=10	262(95.3)	254(94.1)

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, U: Units.
LOCF: Last observation carried forward.

Actual daily total insulin dose (U) by treatment week - trial 4183 - categorical summary - safety analysis set

	IDegLira N	IDegLira (%)	IDeg N	IDeg (%)
Actual daily total insulin dose (U)				
Visit 8 (Week 6)				
N	275	100.0	270	100.0
<10	17	6.2	12	4.4
>=10	258	93.8	258	95.6
Visit 9 (Week 7)				
N	274	100.0	269	100.0
<10	14	5.1	12	4.5
>=10	260	94.9	257	95.5
Visit 10 (Week 8)				
N	273	100.0	269	100.0
<10	13	4.8	13	4.8
>=10	260	95.2	256	95.2
Visit 11 (Week 9)				
N	271	100.0	266	100.0
<10	12	4.4	13	4.9
>=10	259	95.6	253	95.1
Visit 12 (Week 10)				
N	271	100.0	265	100.0
<10	12	4.4	13	4.9
>=10	259	95.6	252	95.1
Visit 13 (Week 11)				
N	270	100.0	265	100.0
<10	12	4.4	13	4.9
>=10	258	95.6	252	95.1

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, U: Units.
LOCF: Last observation carried forward.

Actual daily total insulin dose (U) by treatment week - trial 4183 - categorical summary - safety analysis set

	IDegLira N	IDegLira (%)	IDeg N	IDeg (%)
Actual daily total insulin dose (U)				
Visit 14 (Week 12)				
N	271	100.0	265	100.0
<10	14	5.2	14	5.3
>=10	257	94.8	251	94.7
Visit 15 (Week 13)				
N	268	100.0	265	100.0
<10	14	5.2	13	4.9
>=10	254	94.8	252	95.1
Visit 16 (Week 14)				
N	266	100.0	263	100.0
<10	15	5.6	12	4.6
>=10	251	94.4	251	95.4
Visit 17 (Week 15)				
N	266	100.0	263	100.0
<10	19	7.1	14	5.3
>=10	247	92.9	249	94.7
Visit 18 (Week 16)				
N	266	100.0	263	100.0
<10	16	6.0	14	5.3
>=10	250	94.0	249	94.7
Visit 19 (Week 17)				
N	265	100.0	262	100.0
<10	14	5.3	15	5.7
>=10	251	94.7	247	94.3

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, U: Units.
LOCF: Last observation carried forward.

Actual daily total insulin dose (U) by treatment week - trial 4183 - categorical summary - safety analysis set

	IDegLira N	IDegLira (%)	IDeg N	IDeg (%)
Actual daily total insulin dose (U)				
Visit 20 (Week 18)				
N	265	100.0	262	100.0
<10	16	6.0	14	5.3
>=10	249	94.0	248	94.7
Visit 21 (Week 19)				
N	265	100.0	262	100.0
<10	15	5.7	13	5.0
>=10	250	94.3	249	95.0
Visit 22 (Week 20)				
N	265	100.0	262	100.0
<10	15	5.7	14	5.3
>=10	250	94.3	248	94.7
Visit 23 (Week 21)				
N	265	100.0	260	100.0
<10	16	6.0	15	5.8
>=10	249	94.0	245	94.2
Visit 24 (Week 22)				
N	265	100.0	260	100.0
<10	16	6.0	16	6.2
>=10	249	94.0	244	93.8
Visit 25 (Week 23)				
N	265	100.0	258	100.0
<10	17	6.4	13	5.0
>=10	248	93.6	245	95.0

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, U: Units.
LOCF: Last observation carried forward.

Actual daily total insulin dose (U) by treatment week - trial 4183 - categorical summary - safety analysis set

	IDegLira N	IDegLira (%)	IDeg N	IDeg (%)
Actual daily total insulin dose (U)				
Visit 26 (Week 24)				
N	265	100.0	257	100.0
<10	17	6.4	13	5.1
>=10	248	93.6	244	94.9
Visit 27 (Week 25)				
N	265	100.0	257	100.0
<10	16	6.0	13	5.1
>=10	249	94.0	244	94.9
Visit 28 (Week 26)				
N	265	100.0	256	100.0
<10	19	7.2	15	5.9
>=10	246	92.8	241	94.1
Visit 29 (Week 27)				
N	264	100.0	256	100.0
<10	20	7.6	14	5.5
>=10	244	92.4	242	94.5
Visit 30 (Week 28)				
N	264	100.0	256	100.0
<10	20	7.6	14	5.5
>=10	244	92.4	242	94.5
Visit 31 (Week 29)				
N	264	100.0	256	100.0
<10	19	7.2	12	4.7
>=10	245	92.8	244	95.3

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, U: Units.
LOCF: Last observation carried forward.

Actual daily total insulin dose (U) by treatment week - trial 4183 - categorical summary - safety analysis set

	IDegLira N	IDegLira (%)	IDeg N	IDeg (%)
Actual daily total insulin dose (U)				
Visit 32 (Week 30)				
N	264	100.0	255	100.0
<10	19	7.2	12	4.7
>=10	245	92.8	243	95.3
Visit 33 (Week 31)				
N	262	100.0	255	100.0
<10	17	6.5	12	4.7
>=10	245	93.5	243	95.3
Visit 34 (Week 32)				
N	262	100.0	255	100.0
<10	18	6.9	13	5.1
>=10	244	93.1	242	94.9
Visit 35 (Week 33)				
N	261	100.0	253	100.0
<10	19	7.3	13	5.1
>=10	242	92.7	240	94.9
Visit 36 (Week 34)				
N	261	100.0	252	100.0
<10	19	7.3	13	5.2
>=10	242	92.7	239	94.8
Visit 37 (Week 35)				
N	261	100.0	251	100.0
<10	20	7.7	14	5.6
>=10	241	92.3	237	94.4

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, U: Units.
LOCF: Last observation carried forward.

Actual daily total insulin dose (U) by treatment week - trial 4183 - categorical summary - safety analysis set

	IDegLira N	IDegLira (%)	IDeg N	IDeg (%)
Actual daily total insulin dose (U)				
Visit 38 (Week 36)				
N	261	100.0	251	100.0
<10	19	7.3	14	5.6
>=10	242	92.7	237	94.4
Visit 39 (Week 37)				
N	260	100.0	251	100.0
<10	20	7.7	14	5.6
>=10	240	92.3	237	94.4
Visit 40 (Week 38)				
N	258	100.0	251	100.0
<10	19	7.4	14	5.6
>=10	239	92.6	237	94.4
Visit 41 (Week 39)				
N	258	100.0	249	100.0
<10	18	7.0	14	5.6
>=10	240	93.0	235	94.4
Visit 42 (Week 40)				
N	258	100.0	249	100.0
<10	16	6.2	14	5.6
>=10	242	93.8	235	94.4
Visit 43 (Week 41)				
N	258	100.0	249	100.0
<10	16	6.2	15	6.0
>=10	242	93.8	234	94.0

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, U: Units.
LOCF: Last observation carried forward.

Actual daily total insulin dose (U) by treatment week - trial 4183 - categorical summary - safety analysis set

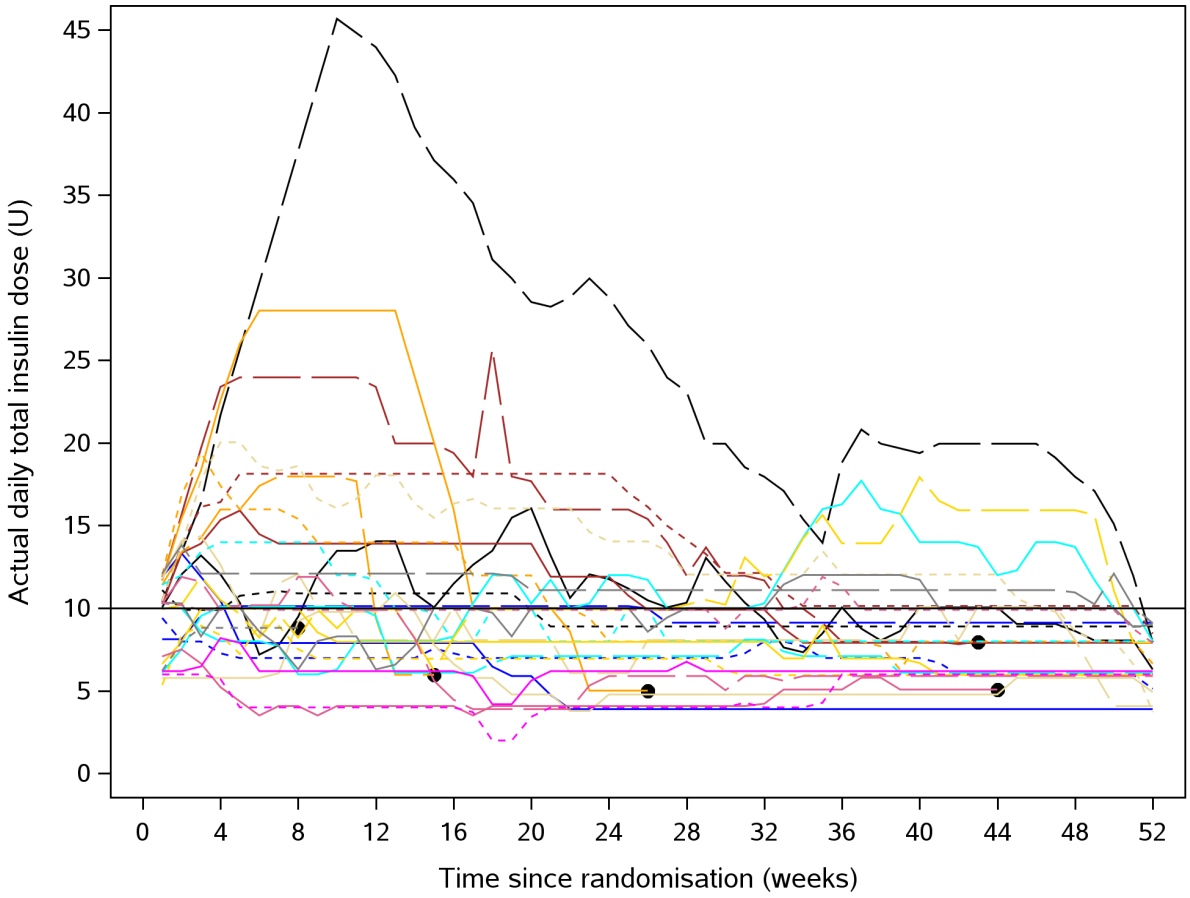
	IDegLira N	IDegLira (%)	IDeg N	IDeg (%)
Actual daily total insulin dose (U)				
Visit 44 (Week 42)				
N	258	100.0	249	100.0
<10	17	6.6	13	5.2
>=10	241	93.4	236	94.8
Visit 45 (Week 43)				
N	257	100.0	248	100.0
<10	16	6.2	14	5.6
>=10	241	93.8	234	94.4
Visit 46 (Week 44)				
N	256	100.0	248	100.0
<10	15	5.9	14	5.6
>=10	241	94.1	234	94.4
Visit 47 (Week 45)				
N	254	100.0	248	100.0
<10	15	5.9	15	6.0
>=10	239	94.1	233	94.0
Visit 48 (Week 46)				
N	254	100.0	248	100.0
<10	15	5.9	16	6.5
>=10	239	94.1	232	93.5
Viist 49 (Week 47)				
N	254	100.0	248	100.0
<10	16	6.3	16	6.5
>=10	238	93.7	232	93.5

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, U: Units.
LOCF: Last observation carried forward.

Actual daily total insulin dose (U) by treatment week - trial 4183 - categorical summary - safety analysis set

	IDegLira N	IDegLira (%)	IDeg N	IDeg (%)
Actual daily total insulin dose (U)				
Visit 50 (Week 48)				
N	254	100.0	248	100.0
<10	17	6.7	18	7.3
>=10	237	93.3	230	92.7
Visit 51 (Week 49)				
N	254	100.0	248	100.0
<10	17	6.7	20	8.1
>=10	237	93.3	228	91.9
Visit 52 (Week 50)				
N	254	100.0	248	100.0
<10	17	6.7	19	7.7
>=10	237	93.3	229	92.3
Visit 53 (Week 51)				
N	254	100.0	248	100.0
<10	20	7.9	18	7.3
>=10	234	92.1	230	92.7
Visit 54 (Week 52)				
N	253	100.0	248	100.0
<10	24	9.5	19	7.7
>=10	229	90.5	229	92.3
Visit 54 (Week 52) (LOCF)				
N	275	100.0	271	100.0
<10	29	10.5	20	7.4
>=10	246	89.5	251	92.6

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, U: Units.
LOCF: Last observation carried forward.



Safety analysis set. Plot of all subjects with total daily insulin dose at end of trial < 10 dose steps(N=29). Dots correspond the last recorded dose levels for subjects discontinuing the treatment. A small random fraction is added to the reported insulin dose to make overlapping data points visible.

nn9068/nn9068-exploratory/lsueot011_20180717_er
17JUL2018:13:50:15 - f_plot_actd_ad_10_4183_sas.sas/f_plot_actd_ad_10_4183_sas.png

2.7.3.6.1-64　被験者ごとの 1 日総インスリン投与量（単位：実投与量）の経時推移－投与終了時の IDegLira の投与量が 10 用量ステップ未満であった被験者－IDegLira 群－SAS（4183 試験）

2.7.3.6.1-65 投与終了時の投与量（実投与量）別（10 用量ステップ／単位未満、10 用量ステップ／単位以上）の HbA1c（%）－要約－FAS（4183 試験）

	IDegLira			IDeg		
	Baseline	End of trial	Absolute Change	Baseline	End of trial	Absolute Change
HbA1c (%)						
<10						
N	29	29	29	20	20	20
Mean (SD)	8.05 (1.06)	6.40 (0.56)	-1.65 (1.04)	8.32 (1.11)	6.76 (0.68)	-1.56 (1.02)
>=10						
N	246	246	246	251	251	251
Mean (SD)	8.57 (1.12)	6.06 (0.73)	-2.51 (1.00)	8.54 (1.05)	6.73 (0.80)	-1.81 (1.01)

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, HbA1c: Haemoglobin A1c.
End of trial is 52 weeks, Missing data are imputed using last observation carried forward.